

# Manejo de la terapéutica en el asma persistente: ¿dosis fijas o variables?

José M<sup>a</sup> Negro Alvarez  
Servicio de Alergología  
H.U. "Virgen de la Arrixaca". Murcia (España)  
Profesor Asociado de Alergología  
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.  
España

Agosto 2005

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Estrategias para lograr el control del asma

1. Aumento progresivo de la dosis de corticoides en la combinación "fija" (cada 12 semanas) hasta alcanzar el "control total" (**Tipo: GOAL**)
2. Marcadores objetivos de inflamación o HRB
  - HRB (**Tipo AMPUL**)
  - Eosinofilia en esputo inducido (**Tipo EI o NOe**)
3. Dosis ajustable de la combinación (**Tipo SUND**)
4. Terapia con inhalador único (**Tipo SMART o SIT**)

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Estrategia tipo Goal

Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. [Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 15;170\(8\):830-1.](#)

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

### Goal

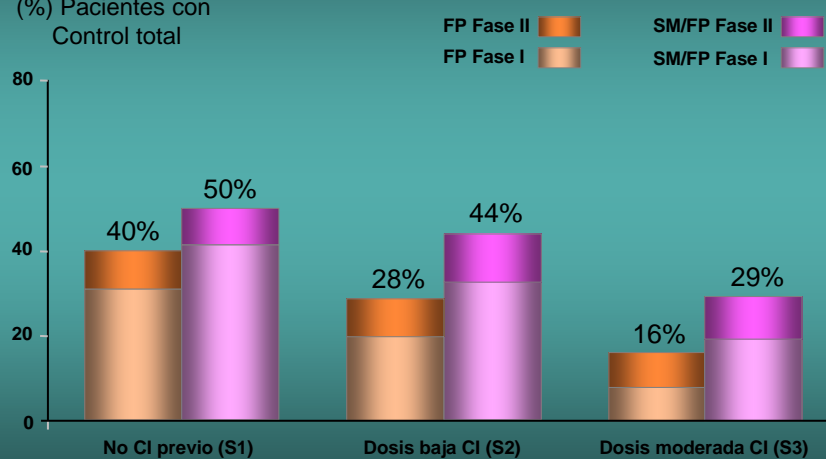
#### (Gaining Optimal Asthma Control)

- Pacientes (2.890 lo completan):
  - Sin GCI
  - Con GCI:
    - < 500 mcg de DPBM
    - > 500 mcg de DPBM
- Tratamientos:
  - PF
  - PF + S
- Fases:
  - I (9 meses)(aumento de dosis cada 12 semanas hasta alcanzar control total o dosis máxima)
  - II (3 meses)

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Control total

(%) Pacientes con Control total

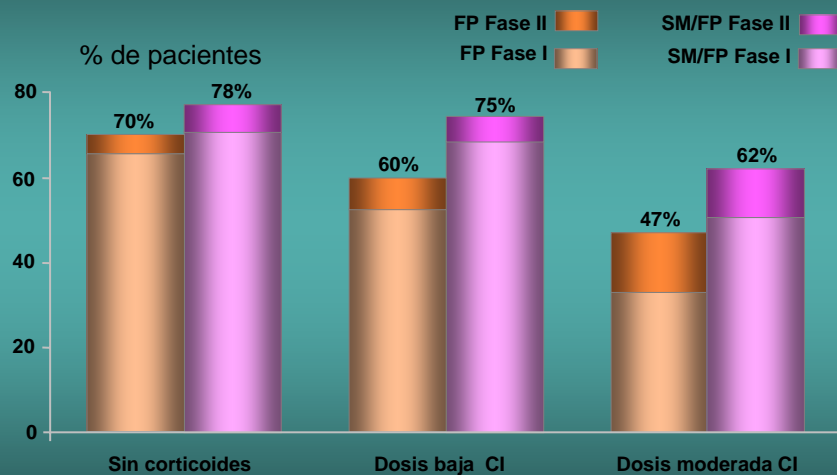


Bateman et al. Am J Respir Crit Care Med 2004

www.alergomurcia.com

## Buen control

% de pacientes



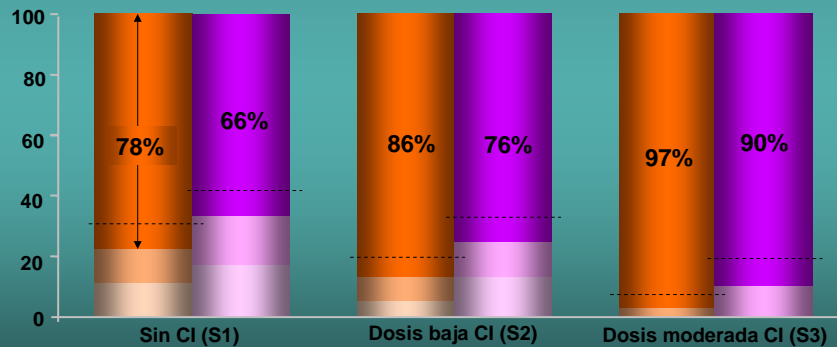
Bateman et al. Am J Respir Crit Care Med 2004

www.alergomurcia.com

## Intentar lograr el "control total" conduce a que una mayoría de los pacientes reciban dosis máximas de corticoides inhalados

% de pacientes con cada dosis

FP 500 bd  SM/FP 500 bd   
 FP 250 bd  SM/FP 250 bd   
 FP 100 bd  SM/FP 100 bd 



Pauwels et al (AAAAI, 2004)

% de pacientes que alcanzan el "control total" durante la fase de aumento de dosis

## Limitaciones de la estrategia GOAL

- Diseñado a finales de los 90, cuando aún se exploraban los beneficios de dosis altas de CI
  - Gran parte de la eficacia se consigue con 400-500 µg BDP
- La mayoría de los pacientes reciben la combinación con dosis máximas de fluticasona
- Posible retraso en ajustar la dosis de mantenimiento
- Las variables "aisladas" sobrevaloran el control, pero las compuestas pueden infravalorarlo por la escasa especificidad de algunas de las medidas (tos, disnea...)
- Las exacerbaciones no implican necesariamente un mal control del asma (por ej., las debidas a infecciones víricas)

Respir HK. Eur Resp J 2004;24:715-7

www.alergomurcia.com

## Estrategia tipo Goal (inconvenientes)

La FP produce disminución del cortisol endógeno a partir de los 800 µg al día

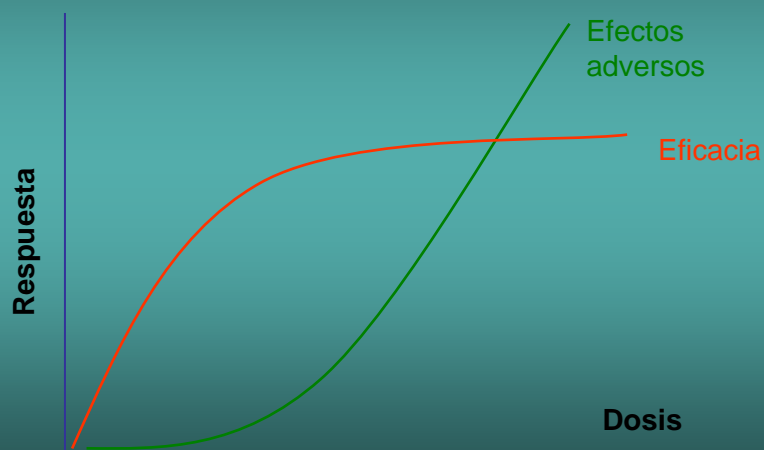
Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Int 1999; 159: 941- 55.

Dosis > 500 µg de PF/ día producen un mínimo efecto adicional

Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax 2004; 59: 16-20.

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Relación beneficio/riesgo de los corticoides inhalados



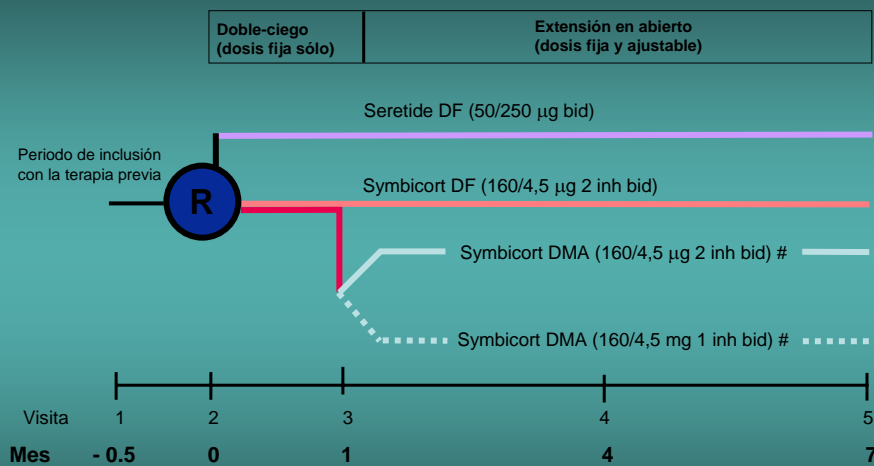
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Estrategia tipo Dosis de Mantenimiento Ajustables (SUND)

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):225-40.

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Diseño del estudio SUND



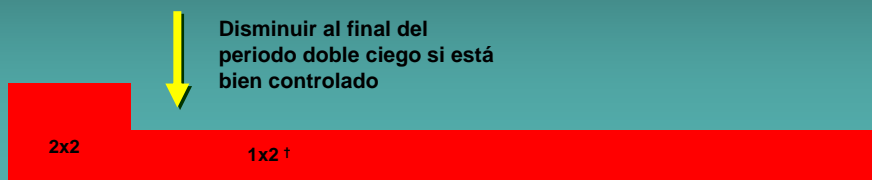
Todos los pacientes utilizaron terbutalina PRN a lo largo del estudio

# más aumento de la dosis durante los empeoramientos del asma (si fuera necesario) a 4 x 160/4,5 µg bid. El grupo DMA se analizó como un único grupo de tratamiento independientemente de las dosis recibidas

Aalbers R et al. *Curr Med Res Opin* 2004;20:225-40

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Dosis de mantenimiento ajustable: criterio para disminuir la dosis tras alcanzar el control



A los pacientes en el brazo de Symbicort DMA se les instruyó para bajar la dosis de mantenimiento a 1 inhalación bid si, en los últimos 7 días del periodo doble-ciego, cumplían lo siguiente:

- Uso de medicación a demanda un máximo de 1 ocasión en  $\leq 2$  días
- Y
- no despertares nocturnos por el asma

† si los pacientes no cumplían estos criterios tras un mes de tratamiento, continuaban con 2 inhalaciones bid  
*Aalbers R et al. Curr Med Res Opin 2004;20:225-40*

## Dosis de mantenimiento ajustable: criterio para aumentar la dosis temporalmente ante un empeoramiento del asma

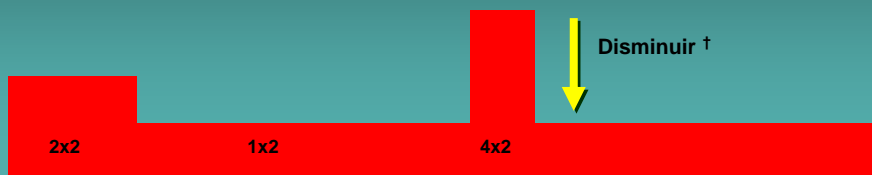


Los pacientes en el brazo de Symbicort DMA con 1 o 2 inhalaciones bid podían aumentar la dosis hasta 4 inhalaciones bid durante 7 o 14 días si, en 2 días consecutivos, presentaban algo de lo siguiente:

- uso de medicación a demanda 3 o más veces/día
- despertares nocturnos debidos al asma

*Aalbers R et al. Curr Med Res Opin 2004;20:225-40*  
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Dosis de mantenimiento ajustable: criterio para volver a la dosis previa



Tras el aumento de dosis, los pacientes volvían a su dosis previa si, en 2 días consecutivos, cumplían estos requisitos:

- Uso de medicación a demanda  $\leq 1$  vez/día
- no despertares nocturnos debido al asma

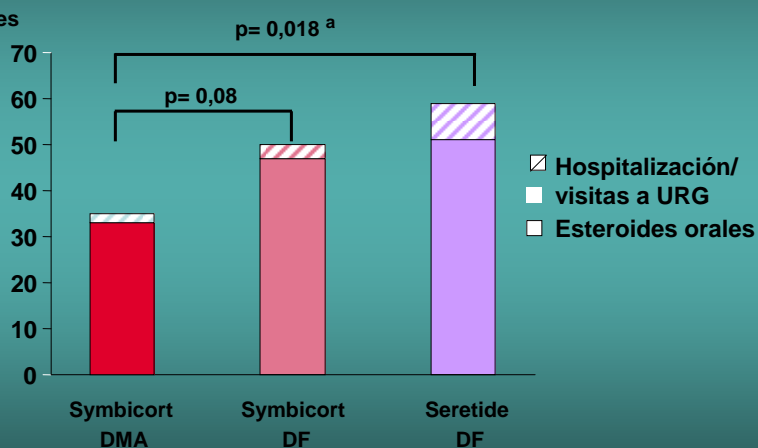
† Si los pacientes no cumplían estos criterios tras 14 días de tratamiento se les instruía para que se pusieran en contacto con su médico para iniciar tratamiento adicional y reducir la dosis de Symbicort

*Aalbers R et al. Curr Med Res Opin 2004;20:225-40*

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Las exacerbaciones graves se redujeron en un 40% con Symbicort DMA respecto a Seretide

Número de exacerbaciones

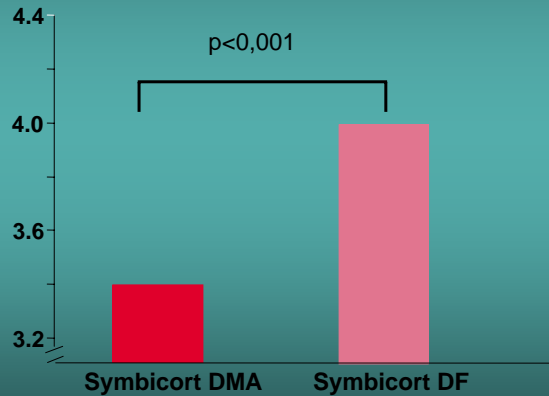


<sup>a</sup> representa un 40% (IC 95%, 8 to 60%) menos de exacerbaciones respecto a Seretide

*Aalbers R et al. Curr Med Res Opin 2004;20:225-40*

## El consumo medio de medicación es menor con Symbicort DMA comparado con Symbicort DF

Número medio de inhalaciones/día de Symbicort

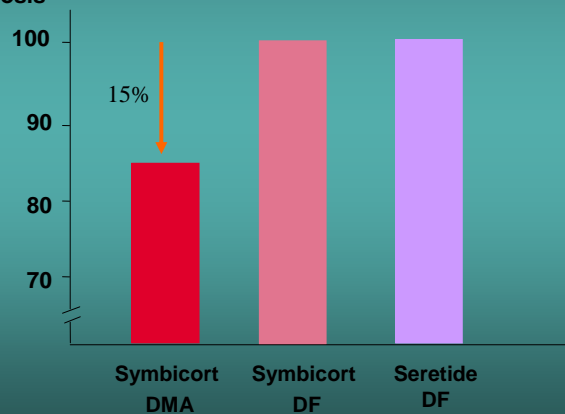


Aalbers R et al. *Curr Med Res Opin* 2004;20:225-40

www.alergomurcia.com

## Symbicort DMA reduce la dosis total de medicación de mantenimiento (período de extensión de 6 meses)

Dosis usada en el período de extensión como % de la dosis inicial



Aalbers R et al. *Curr Med Res Opin* 2004;20:225-40

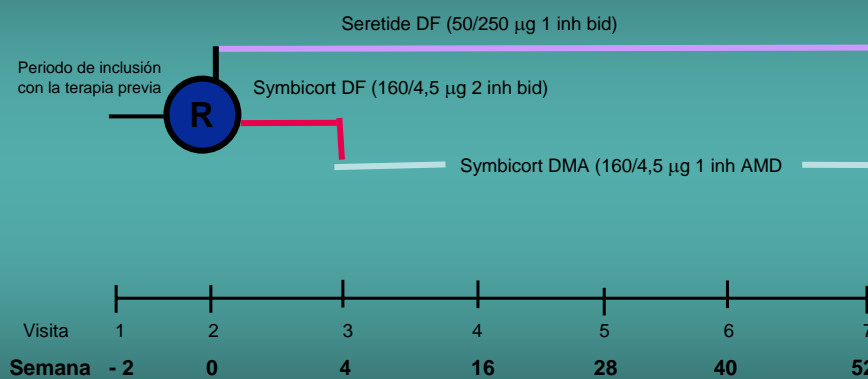
www.alergomurcia.com

## Estrategia tipo CONCEPT (CONTROL CENTred Patient Treatment)

*J.M. FitzGerald , Boulet LP, Follows RMA. The CONCEPT Trial: A 1-Year, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparison of a Stable Dosing Regimen of Salmeterol/Fluticasone Propionate with an Adjustable Maintenance Dosing Regimen of Formoterol/Budesonide in Adults with Persistent Asthma. Clin Therap 2005; 27: 4: 393-406*

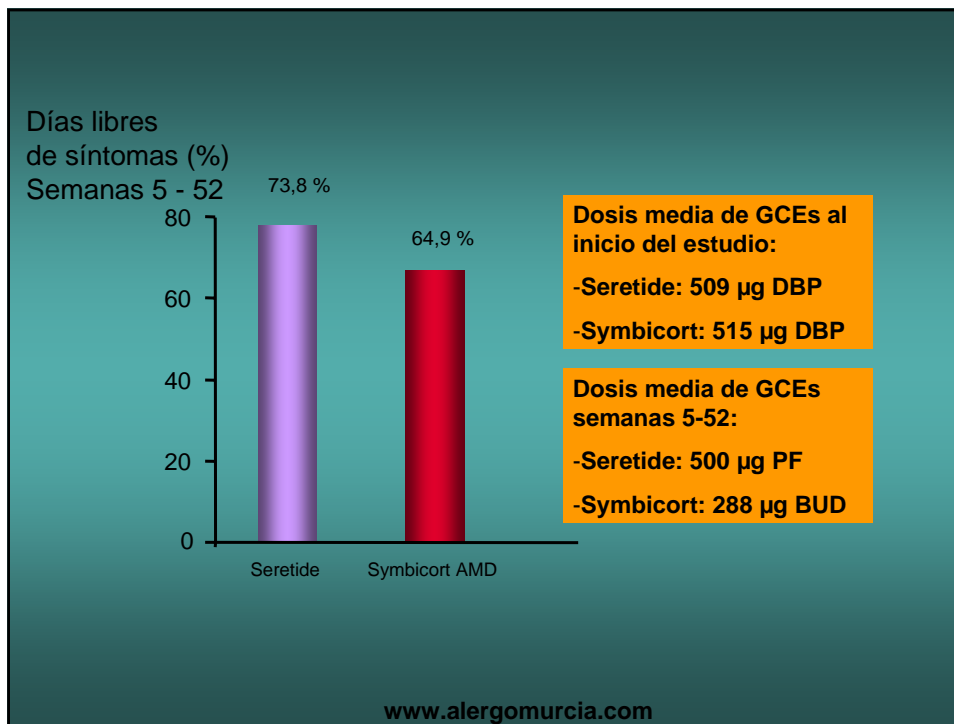
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Diseño del estudio CONCEPT

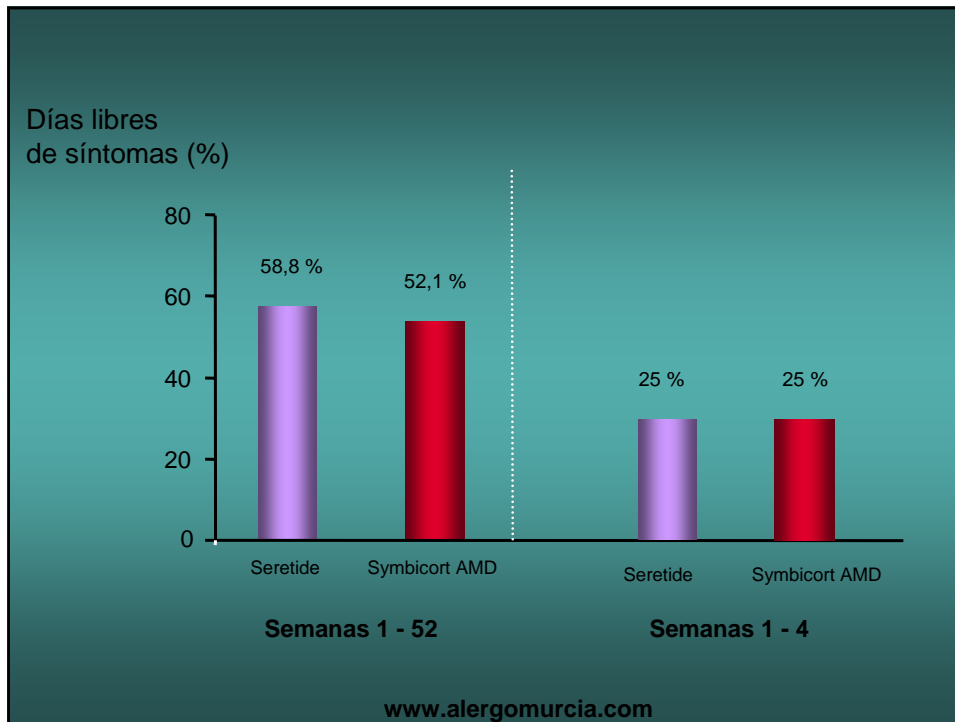


*FitzGerald JM et Al. Clin Therap 2005; 27: 4: 393-406*

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



- En el artículo, los autores escriben ..."Este ensayo estudió el concepto de utilizar la mínima dosis eficaz de terapia de mantenimiento con la que se puedan prevenir exacerbaciones en pacientes adultos con asma". Eso no es cierto:
- Las guías dicen efectivamente eso, pero en este estudio no se ha ajustado la dosis de Symbicort a la mínima eficaz, sino que se ha reducido la dosis al mínimo (1 inhalación al día) a la inmensa mayoría de los pacientes.



En el estudio SUND el 55% de los pacientes estuvieron con 4 inhalaciones/día de Symbicort y el 45% restante estuvieron con 2 inhalaciones/día de Symbicort (media 3,4 inhalaciones/día).

Lo que han hecho en el estudio CONCEPT es mantener a la mayoría (82%) de los pacientes del grupo con Symbicort con 1 dosis de 1 inhalación al día, y otro 18% restante con 2 inhalaciones al día, de manera que la dosis media de todos los pacientes con Symbicort tras 52 semanas de tratamiento fue de 1,8 inhalaciones/día.

www.alergomurcia.com

Lo único que prueba el estudio CONCEPT es que 1,8 inhalaciones/día de Symbicort 160/4,5 no es equivalente a 2 inhalaciones de Seretide 50/250 en la población de pacientes estudiada.

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Terapia con inhalador único

La estrategia basada en el inhalador único de la combinación BUD/F utilizada tanto como terapia de mantenimiento y a demanda.

- STAY
- COSMOS

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Symbicort como inhalador único Desarrollo del programa (n= 5,347)

**STEAM**

6-meses

Symbicort Single inhaler Therapy (SiT) \*  
vs a 2-fold higher budesonide dose + SABA

*Variable principal: peak flow matutino*

**STEP**

12-meses

Symbicort Single inhaler Therapy (SiT) †  
vs a 2-fold higher budesonide dose + SABA

*Variable principal: tiempo hasta la 1ª exacerbación severa*

**STAY**

12-meses

Symbicort Single inhaler Therapy (SiT) ††  
vs Symbicort fixed dose (FD) + SABA  
vs a 4-fold higher budesonide dose + SABA

*Variable principal: tiempo hasta la 1ª exacerbación severa*

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

Symbicort como inhalador único  
comparado con una dosis fija  
más alta de budesónida y una  
dosis fija de Symbicort en asma

## El estudio STAY

O'Byrne PM et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol 171, 129-136

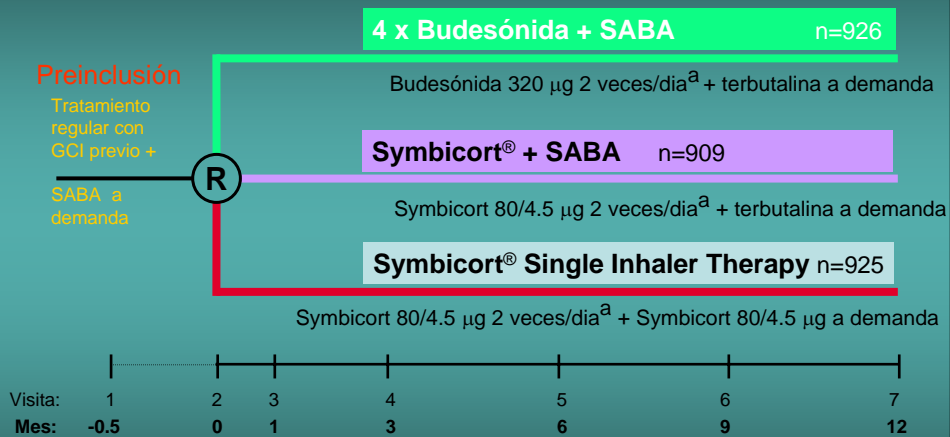
[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Terapia con inhalador único

- **Terapia con inhalador único** consiste en el manejo global del asma persistente con un único inhalador
- Los pacientes toman una dosis regular de mantenimiento de Symbicort, con inhalaciones adicionales a demanda al primer signo de síntomas
- Los pacientes no necesitan un inhalador a demanda por separado

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Estudio doble ciego de 12 meses de duración



Todas las dosis fueron dosis liberadas

<sup>a</sup> Niños < 12 años recibieron la mitad de la dosis diaria de mantenimiento en un régimen de una vez al día

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Variables estudiadas

- **Exacerbaciones graves**
  - ❖ Control diario del asma
    - ❖ Función pulmonar
    - ❖ Uso de medicación de alivio
    - ❖ Despertares
    - ❖ Dias de control
    - ❖ Calidad de vida
- **Uso de medicación para el asma**
- **Seguridad**

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

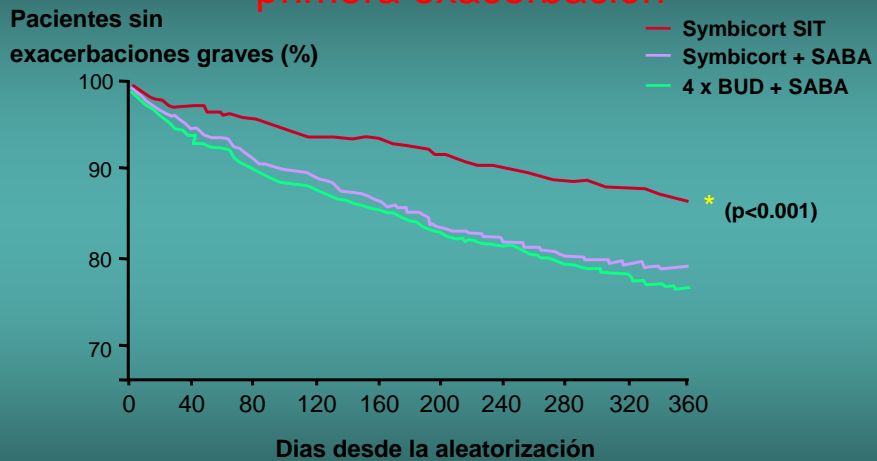
## Exacerbaciones graves

### El tiempo hasta la primera exacerbación fue la principal variable

- Se definieron las exacerbaciones severas como tratamiento que requirió de:
  - Esteroides orales
  - Hospitalización/tratamiento en urgencias
  - Incremento en el tratamiento con GCI en niños de 4–11 años (vía un inhalador adicional) y/o tratamiento adicional
- 
- Caída del PEF matutino 30% por debajo de la línea basalen dos o más días consecutivos
- Exacerbaciones graves del asma que requirieron intervención medica, excluyendo caídas del PEF

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

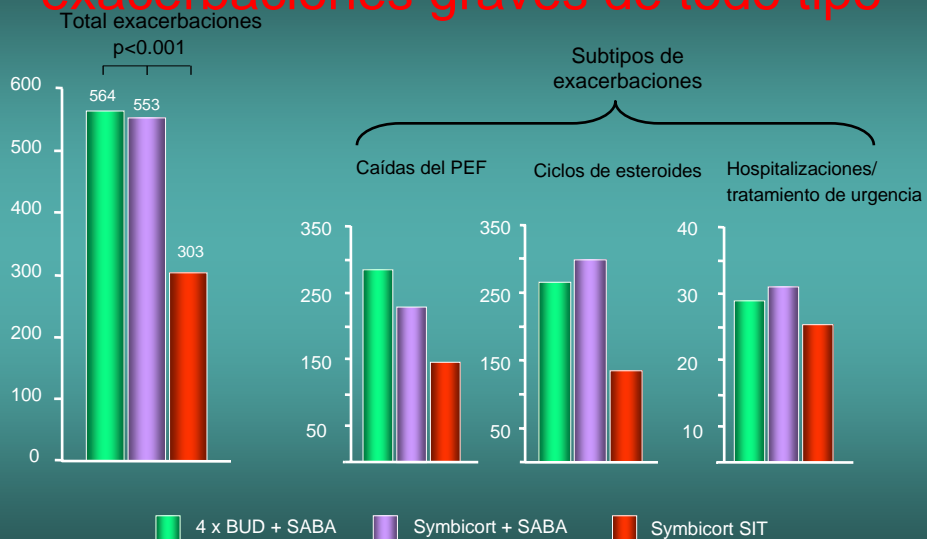
## La terapia con inhalador único incrementó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación



\* El riesgo instantáneo de sufrir la primera exacerbación se redujo al menos hasta un 45% comparado con cada uno de los otros réimenes (p<0.001)

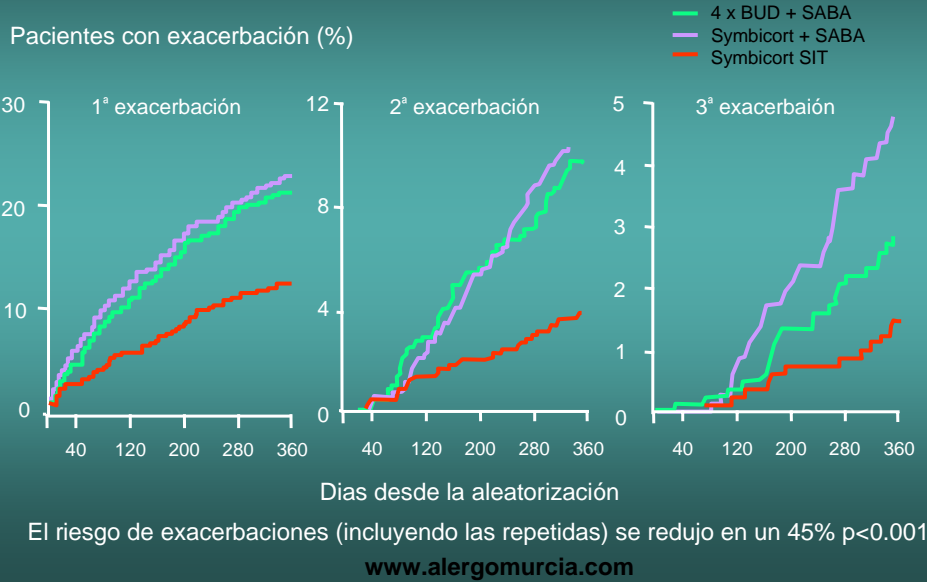
www.alergomurcia.com

## La terapia con inhalador único redujo las exacerbaciones graves de todo tipo



www.alergomurcia.com

## Symbicort SIT prolonga el tiempo hasta la primera, segunda y tercera exacerbación que requiera intervención médica



## Carga de esteroides durante un año de tratamiento



## Symbicort como inhalador único fue bien tolerado

Episodios adversos relacionados con tratamiento con $\beta_2$ -agonistas o esteroides inhalados	No. de pacientes		
	Symbicort SIT (n=922)	Symbicort + SABA (n=906)	4 x BUD + SABA (n=925)
Palpitaciones	10 (1%)	11 (1%)	3 (0.5%)
Temblor	20 (2%)	18 (2%)	19 (2%)
Taquicardia	5 (0.5%)	4 (0.5%)	3 (0.5%)
Disfonía	11 (1%)	13 (1%)	12 (1%)
Candidiasis	9 (1%)	6 (1%)	10 (1%)

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## Conclusión

- Symbicort SIT proporciona un superior control, comparado con cuatro veces más dosis de budesónida más SABA o Symbicort más SABA proporcionando:
  - Menos exacerbaciones de todo tipo
  - Menos medicación de rescate
  - Menos despertares nocturnos
  - Mayores mejoras en la función pulmonar
  - Mayores mejoras en la calidad de vida
- **El mejor control fue conseguido con:**
  - Una más baja dosis total de GCI vs 4 veces la dosis de budesónida más SABA
  - Una más baja exposición a esteroides sistémicos comparado con budesónida más SABA y Symbicort más SABA
- **Symbicort SIT fue bien tolerado**

[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)



Gracias por su tiempo y atención