

NEUMOLOGÍA

TERAPIA DE MANTENIMIENTO Y ALIVIO CON BUDESONIDA / FORMOTEROL PARA EL MANEJO DEL ASMA BRONQUIAL

Juan Daniel Sibaja Jiménez*

SUMMARY

The use of budesonide/formoterol as maintenance and relief therapy in one inhaler constitutes a recent and novel concept for attaining asthma control in patients uncontrolled with the use of the combination of inhaled steroids plus long-acting β_2 agonists as maintenance and the use of short-acting β_2 agonists as relief therapy.

INTRODUCCIÓN

El asma afecta entre el 1% y el 18% de la población de los diferentes países a nivel mundial y en el 2004 se estimó que 300 millones de individuos padecen la enfermedad. (7) El asma es una enfermedad inflamatoria crónica

de las vías aéreas, asociado a hiperreactividad de la vía aérea que lleva a episodios recurrentes de disnea, sibilancias y tos, de predominio nocturno o temprano por la mañana. (11) Evidencia reciente sugiere que la inflamación aguda de las vías aéreas asociada a exacerbaciones severas juega un papel importante en inducir la remodelación/engrosamiento de la vía aérea, que pudiera resultar en obstrucción irreversible y deterioro de la función pulmonar. (1) Las guías de tratamiento vigentes recomiendan la terapia de mantenimiento con dosis bajas a moderadas de esteroides inhalados combinados con un β_2 -agonista

de acción prolongada más una terapia de alivio a demanda con un β_2 agonista de acción corta en pacientes con asma persistente no controlados con dosis habituales de esteroides inhalados. (3) Inclusive la adición de un β_2 agonista de acción prolongada a la terapia de mantenimiento con esteroides inhalados ha demostrado ser más eficaz que el duplicar la dosis de esteroides inhalados solamente. (12) Es por esto que la estrategia de utilizar en adultos la combinación de un esteroide inhalado y un β_2 agonista de acción prolongada en un solo dispositivo tanto como terapia de mantenimiento así como de rescate, en este caso

* Médico General
Cédula: 1-1191-0877
Correspondencia: juandaniel61@gmail.com

budesonida/formoterol como terapia SMART (Symbicort® Maintenance and Relief Therapy), en lugar de utilizar un β_2 agonista de acción corta a demanda, ha surgido en los últimos años, como una opción a considerar en este grupo de pacientes asmáticos no controlados.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

La budesonida inhalada es un corticosteroide con una relación de actividad tópica/sistémica alta comparado con corticosteroides de referencia como el dipropionato de beclometasona. (4) La molécula de budesonida tiene una afinidad por el receptor glucocorticoideo aproximadamente 200 veces mayor que el cortisol y una actividad antiinflamatoria 1000 veces mayor. (9) Además, es moderadamente lipofílica y se conjuga reversiblemente con los ácidos grasos intracelulares, prolongando de esta manera la retención del medicamento en las vías aéreas. (9) La deposición pulmonar media de budesonida administrada en polvo seco por medio del dispositivo Turbohaler® oscila entre un 27 y 44% de la dosis entregada para flujos inspiratorios aproximados de 60 L/min. La biodisponibilidad sistémica corresponde aproximadamente a un 38% de la dosis entregada. (17)

El formoterol es un potente agonista selectivo de los receptores β_2 de acción prolongada con un rápido inicio de acción broncodilatadora. (6) A su vez tiene una afinidad muy baja por los receptores β_1 y propiedades estimulatorias insignificantes sobre los receptores α . Posee un inicio de acción de 1-3 minutos posterior a su inhalación, llegando a un 80-90% de su máxima en 5-10 minutos. (8) La deposición pulmonar media de formoterol administrado en polvo seco por medio del dispositivo Turbohaler® oscila entre un 28 y 49%. La biodisponibilidad sistémica del formoterol inhalado es aproximadamente 61% de la dosis entregada. (5) La combinación fija budesonida/formoterol en polvo seco a través del dispositivo Turbohaler® produce una exposición sistémica de sus componentes equivalente al de sus componentes por separado entregados a través del Turbohaler®.

EFICACIA TERAPÉUTICA CON LA ESTRATEGIA SMART

La evidencia científica de la terapia SMART para el manejo del asma fue establecida en seis estudios clínicos randomizados, doble ciego, y en tres estudios randomizados, no ciegos, multicéntricos, con control activo

y de grupos paralelos, de 6 y 12 meses de duración. (2,10,13-16). Los estudios clínicos randomizados doble ciego corresponden a los estudios STEAM, STEP, STAY, SMILE y COMPASS. Las comparaciones fueron hechas utilizando budesonida/formoterol (en dosis de 80 μ g/4.5 μ g BID ó 160 μ g/4.5 μ g BID como mantenimiento e inhalaciones adicionales a demanda en respuesta a síntomas hasta un máximo de 12 inhalaciones totales por día) vrs dosis dos a cuatro veces mayores de terapia de mantenimiento con budesonida combinada con uso de terbutalina de rescate, mismas dosis ó mayores de budesonida/formoterol como mantenimiento y terbutalina ó formoterol como rescate, y vrs fluticasona/salmeterol BID como mantenimiento con terbutalina como rescate. A su vez un estudio no ciego comparó el uso de budesonida/formoterol como terapia SMART vrs salmeterol/fluticasona como mantenimiento más salbutamol como terapia de rescate (COSMOS) (18). En todas las comparaciones, cuyos resultados están ampliamente disponibles en la literatura, sin importar si la terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol (SMART) fue superior o con eficacia similar a los regímenes más convencionales de tratamiento de acuerdo a las diferentes mediciones disponibles

marcadoras de actividad de la enfermedad, la terapia SMART se asoció consistentemente con el uso menor de dosis diarias de esteroides inhalados y/o menor uso de medicación de rescate. (2,10,13-16) La eficacia lograda con la terapia se mantuvo en aquellos estudios realizados a 12 meses, sin datos de intolerancia y con un perfil de seguridad satisfactorio. (13,15)

CONCLUSIONES

Las diferentes guías internacionales de manejo del asma recomiendan alcanzar el control de la enfermedad siguiendo una terapia escalonada. De acuerdo al paso 3 de GINA, en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con esteroides inhalados y uso de β_2 agonistas de acción corta de rescate, se debe agregar un β_2 agonista de acción prolongada a la terapia con esteroides. Adicionalmente se recomienda el uso a demanda de β_2 agonistas de acción corta para períodos sintomáticos. El concepto de remplazar el uso de estos últimos por el uso de budesonida/formoterol tanto como mantenimiento como rescate en un único inhalador (SMART) tiene el potencial de mejorar la adherencia de los pacientes y de acuerdo a la evidencia se esperaría que mejore el control de la enfermedad, eliminando el uso de dispositivos

múltiples y planes de acción complejos.

RESUMEN

La terapia de mantenimiento y alivio con budesonida/formoterol en un único inhalador constituye un concepto reciente y novedoso para alcanzar el control en pacientes asmáticos no controlados con el uso de esteroides inhalados en combinación con β_2 agonistas de acción prolongada como mantenimiento y uso de β_2 agonistas de acción corta a demanda como rescate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007 Sep; 30 (3): 452-6].
2. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. Epub 2007 Oct 1
3. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [online]. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html> [Accesado Junio 14, 2012]
4. Brogden RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44 (3): 375-40
5. Cheer SM, Scott LJ. Formoterol: a review of its use in chronic asthma. *Am J Respir Med* 2002; 1 (4): 285-300
6. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991 Jul; 42 (1):115-37
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [online]. Disponible en URL: <http://www.ginasthma.com> [Accesado Junio 14, 2012].
8. Hoshenthal MAC, Peters JI. Long-acting β_2 -agonists in the management of asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jan; 11 (1): 69-73
9. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs* 2000 Nov; 60 (5): 1141-78
10. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007 May; 61 (5): 725-36
11. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007 [online]. Disponible en URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm> [Accesado Junio 14, 2012].
12. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15; 164 (8): 1392-7
13. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jan 15; 171 (2): 129-36
14. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006 Aug 26; 368 (9537): 744-53
15. Rabe KF, Pizzichini E, Ståhlberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006 Feb; 129 (2): 246-56
16. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004 Sep; 20 (9): 1403-18

17. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson T-B. Lung deposition of inhaled budesonide from Turbuhaler® is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839-44
18. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Resp J* 2005 Nov; 26 (5): 819-28