

A S M A B R O N Q U I A L

Seguridad con el uso de corticoides inhalados y
broncodilatadores de larga acción



RESPIRAR

5º curso internacional,
Guayaquil 28/10/2018

Dr. Javier Subiza

Especialista en Alergología
Director de Clínica Subiza, Madrid

Preguntas

¿Cómo se debe clasificar el asma en las revisiones del paciente?

¿Los corticoides inhalados disminuyen la altura de los niños?

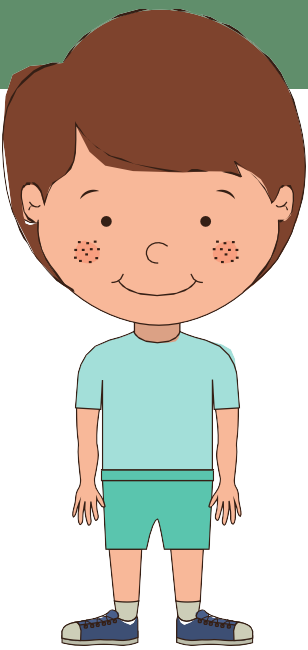
¿Los corticoides inhalados pueden usarse intermitentemente?

¿Son seguros los β -agonistas de acción prolongada?

¿Se puede usar CI / LABA para el rescate?



CASO CLÍNICO, MOISÉS



Niño de 6 años, su madre la trae a revisión para control de su asma, **1 mes después de su primera hospitalización**

Su Mamá está muy preocupada porque está tomando corticoides

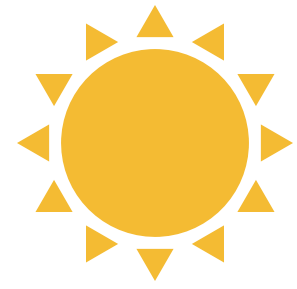
En el informe hospitalario pone que Moisés recibió **dexametasona vía oral** y se le pautó **Flixotide (P fluticasona HFA)** con espaciador **50 mcg cada 12 horas (100 mcg/día)**, mas salbutamol a demanda

¿Por qué dexametasona en lugar de prednisona?

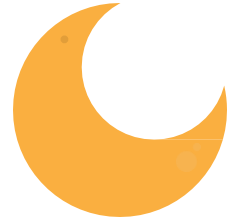
A. La dexametasona es **más efectiva para la inflamación de las vías respiratorias inferiores**

B. La dexametasona tiene una **vida media más larga** que la prednisona

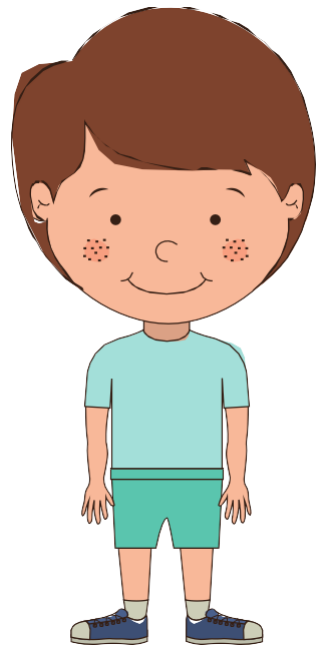
Continúa la visita para el asma de Moisés



DÍA: Usa salbutamol 3 veces por semana



NOCHE: Se despierta por la noche 2 veces por semana, usa salbutamol



Actividades: No sale al patio del colegio, por que se agrava el asma

Sin mirar las guías, ¿Cómo clasificaríamos el asma de Moisés?

- A. Asma moderada persistente
- B. Asma grave persistente
- C. Asma leve persistente
- D. Asma leve intermitente
- E. Ninguna de las anteriores



GINA assessment of symptom control



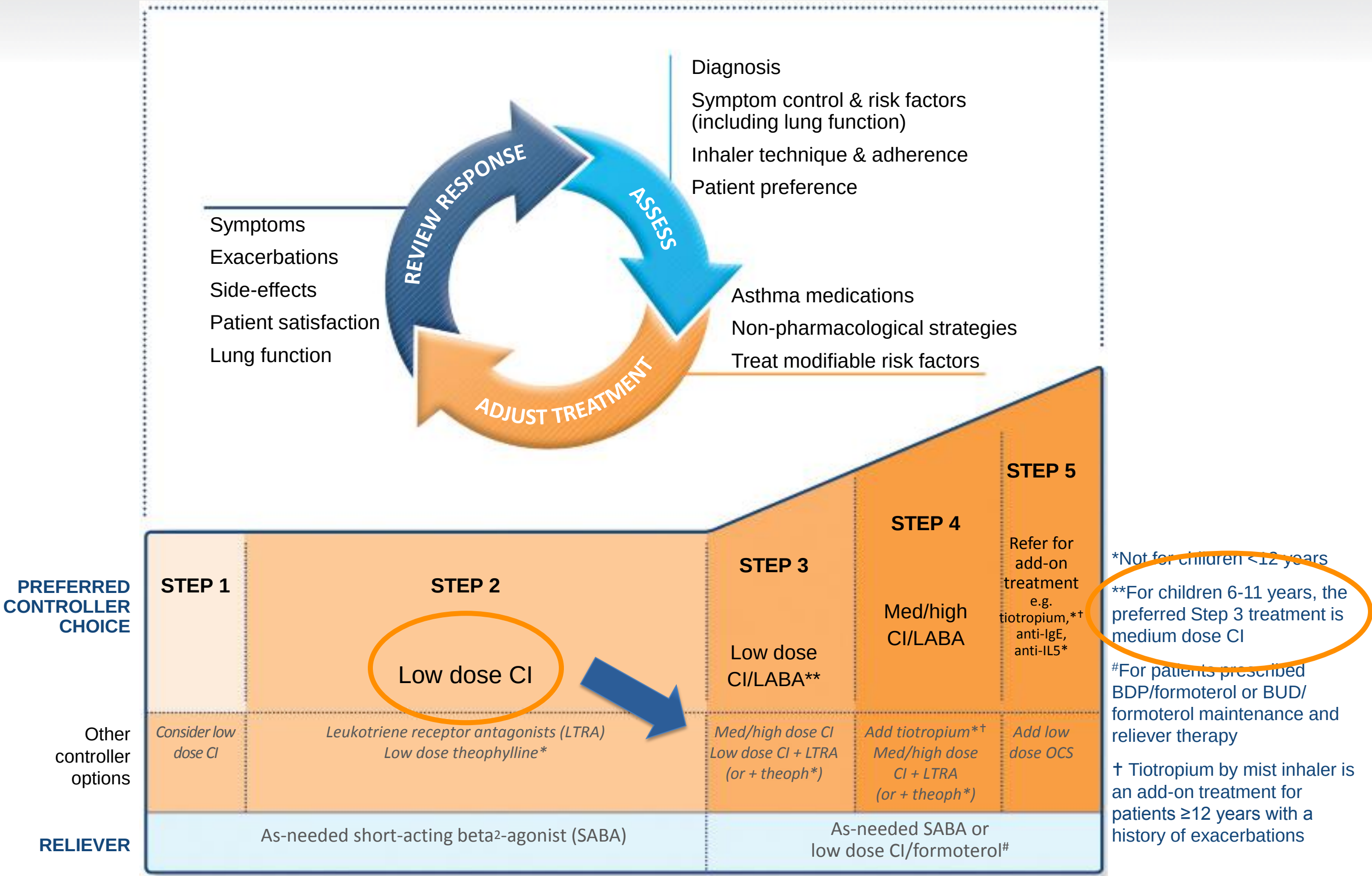
A. Symptom control		Level of asthma symptom control		
In the past 4 weeks, has the patient had:		Well-controlled	Partly controlled	Uncontrolled
• Daytime asthma symptoms more than twice a week?	Yes ☐ No ☐	None of these	1-2 of these	3-4 of these
• Any night waking due to asthma?	Yes ☐ No ☐			
• Reliever needed for symptoms* more than twice a week?	Yes ☐ No ☐			
• Any activity limitation due to asthma?	Yes ☐ No ☐			

Moises = ASMA NO BIEN CONTROLADO

Exclude risk factors for exacerbations: SABA ≥3 canisters/year; ≥1 exacerbation in last 12 months; Low FEV₁; higher bronchodilator reversibility; Incorrect inhaler technique and/or poor adherence; Smoking; Obesity, chronic rhinosinusitis, pregnancy, blood eosinophilia; Elevated FeNO in adults with allergic asthma taking ICS; Ever intubated for asthmas etc.

Paso al siguiente escalón de tratamiento

Stepwise management - pharmacotherapy



CORTICOIDES INHALADOS

¿Son eficaces?



CORTICOIDES INHALADOS

¿Son seguros?

- **Disminución pequeña** pero estadísticamente significativa **en la velocidad de crecimiento** en el **primer año de tratamiento**
- **Efectos sistémicos** por absorción **pulmonar**, no GI
- Los efectos en el crecimiento a largo plazo son:
 1. **Leves** (<1 cm de pérdida de altura) pero **permanentes**
 2. **Dosis** dependiente
 3. Dependiente del **tipo esteroide** (en algunos estudios)
 4. Dependiente del **dispositivo** (**moléculas más pequeñas = aumento del riesgo**)

Zhang 2014, Pruteanu 2013, Loke 2015, Wolfgram 2015

Principios para el uso seguro de Corticoides Inhalados

- ➔ Use la **dosis más baja** para lograr el control
- ➔ Elija la molécula más efectiva con la menor biodisponibilidad
 - fluticasona, mometasona, flunisolida > budesonida o beclometasona
- ➔ Última generación: Ciclesonida
 - Pro-fármaco activado por “esterasas” en el epitelio pulmonar
 - Los estudios preliminares confirman la seguridad (**menos candidiasis-disfonía**) y eficacia similar a la fluticasona
 - Dosificación para pacientes **pediátricos aún no establecidos**
 - No asociado a LABA**

¿Por qué no mandar un antagonista de los receptores de los leucotrienos?



LTRA'S - RECOMENDACIONES

Menos eficaces que los CI a bajas dosis

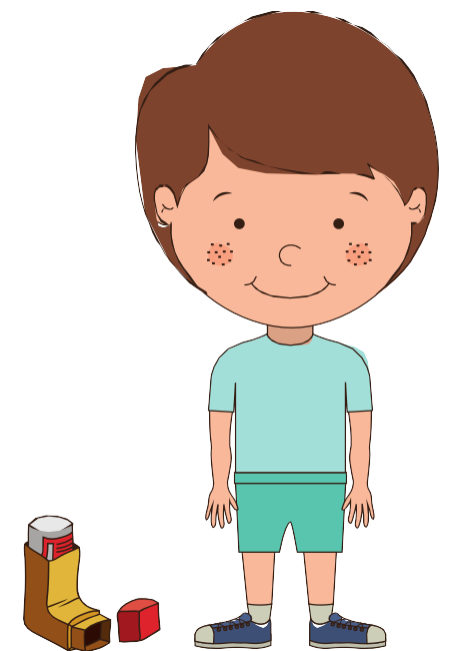
La asociación LTRA'S + CI **menos eficaz** que CI+LABA

Considere **LTRA solo para pacientes** con asma persistente leve con **mala adherencia al tratamiento** o **“CORTICOFOBIA”**.

SEGUIMOS CON EL CASO...

Usted decide cambiar a Moisés el tto, aumentando el P. Fluticasona (HLA) a una dosis moderada (**200 mcg/día**, repartido en 2 veces al día)

Cuando terminas la visita, su mamá le pregunta "**¿Por qué no puede simplemente tomar su corticoide inhalado cuando se enferma?**"



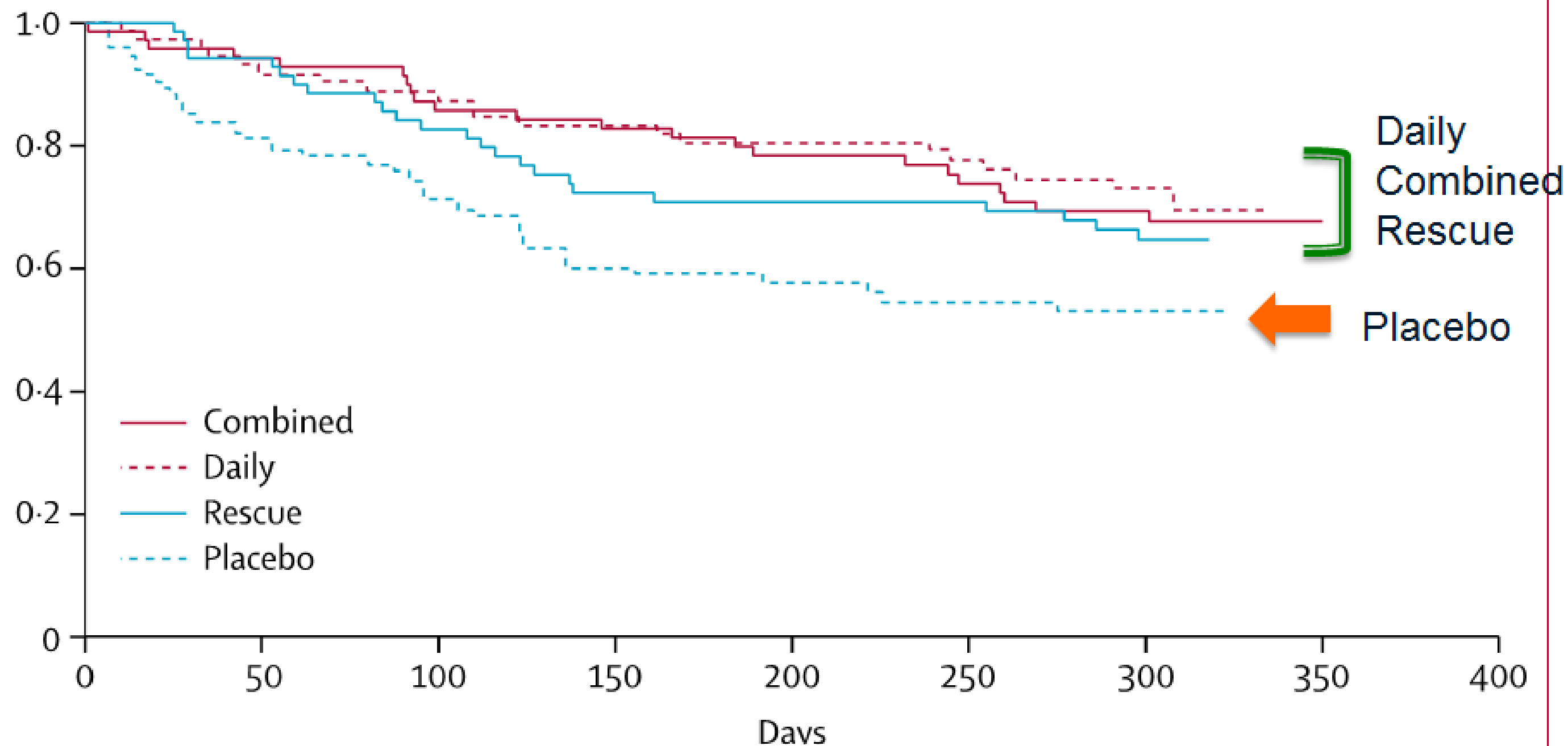
¿CI SOLO DURANTE LAS EXACERBACIONES?

Estudios realizados en niños con **asma leve**, han demostrado que los CI sólo durante las agudizaciones (*a dosis 2-3 veces mayor que la diaria*), **son más eficaces que el placebo**

Y NO SUPRIMEN EL CRECIMIENTO

N = 843
Asma leve
persistente
5-18 años
44 semanas

El resultado primario
fue el tiempo hasta
la primera
exacerbación que
requirió corticoides
orales



Combinado	—	Beclo (40 mcg) x 2 diario + (SABA y Beclo como rescate, 2 puff x 2 puff)
Diario con Beclo	...	Beclo (40 mcg) x 2 diario + (SABA y placebo como rescate)
Rescate con Beclo	—	Placebo x 2 diario + (SABA y Beclo como rescate 2 puff x 2 puff)
Grupo placebo	...	Placebo x 2 diario + (SABA como rescate)

Figure 2: Kaplan-Meier curves showing the time to first exacerbation

¿CI DURANTE LAS EXACERBACIONES?

HAY QUE TENER EN CUENTA



Sin tto de CI de fondo

- Sólo para asma **leves**
- Su **eficacia es menor** a la del CI administrado regularmente

Con tto de CI de fondo

- **No es eficaz** ni en niños ni adultos (Martínez 2006, Kew, 2016)

= no apropiado para Moises

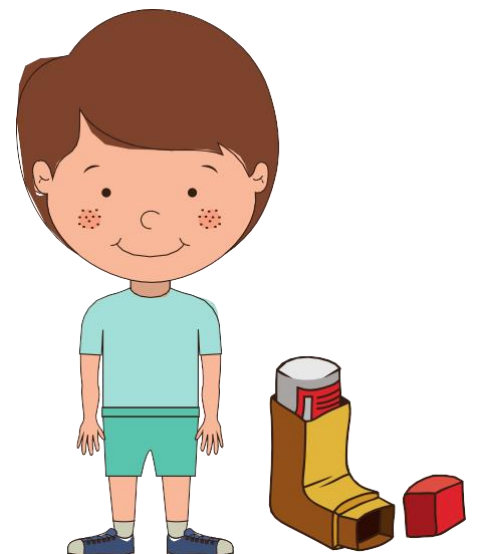
VISITA DE REVISIÓN DE MOISÉS

Moisés regresa a casa con tto diario de fluticasona a dosis moderadas (200 mcg/día) y salbutamol a demanda

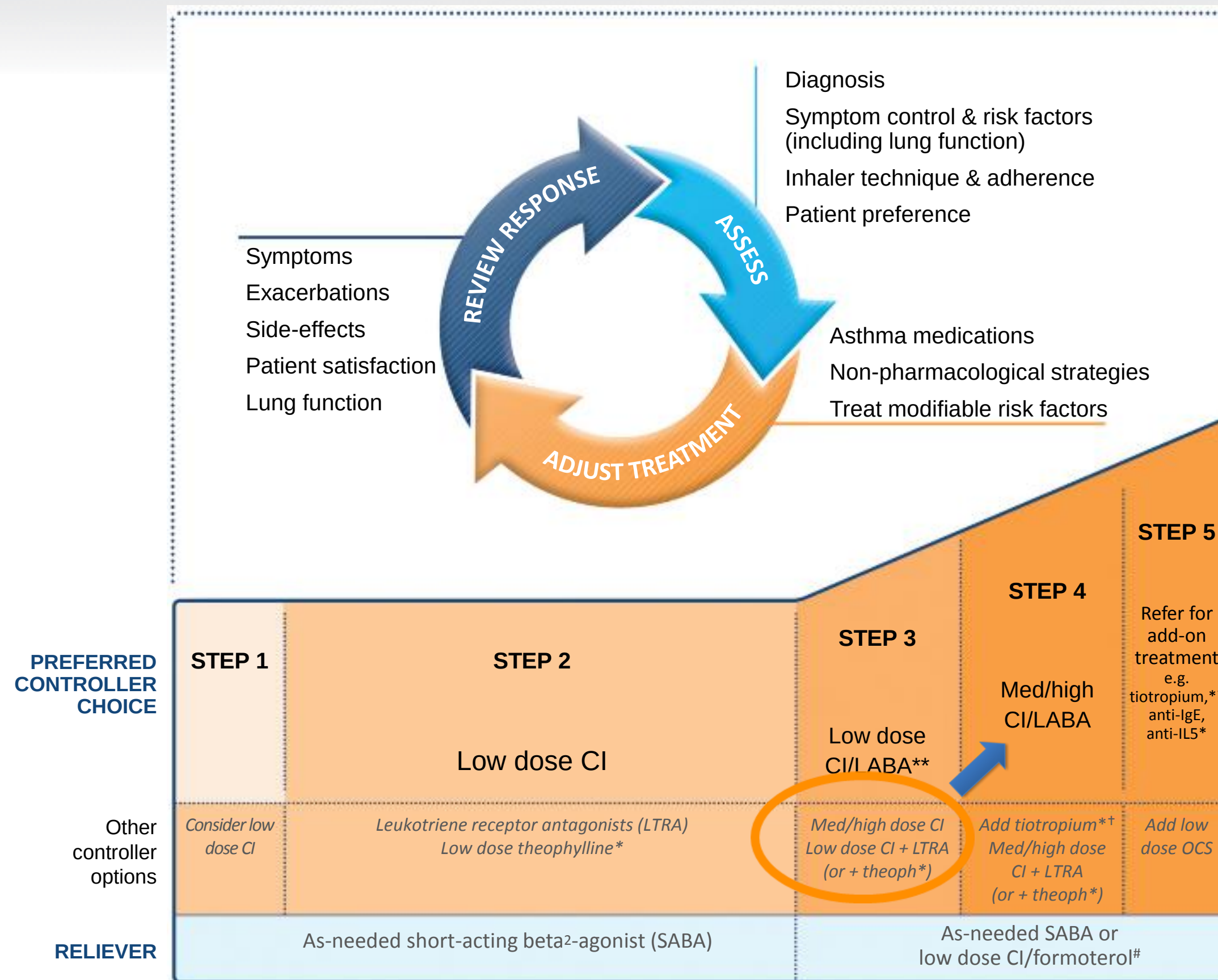
Nueva revisión a los 2 meses:

- Está usando su fluticasona de manera correcta y a pesar de ello:
 1. Agudización hace 7 días que requirió corticoides orales
 2. Usa salbutamol 3 veces por semana durante la clase de educación física
 3. Se despierta por la noche, dos veces por semana

= NO bien controlado



Stepwise management - pharmacotherapy

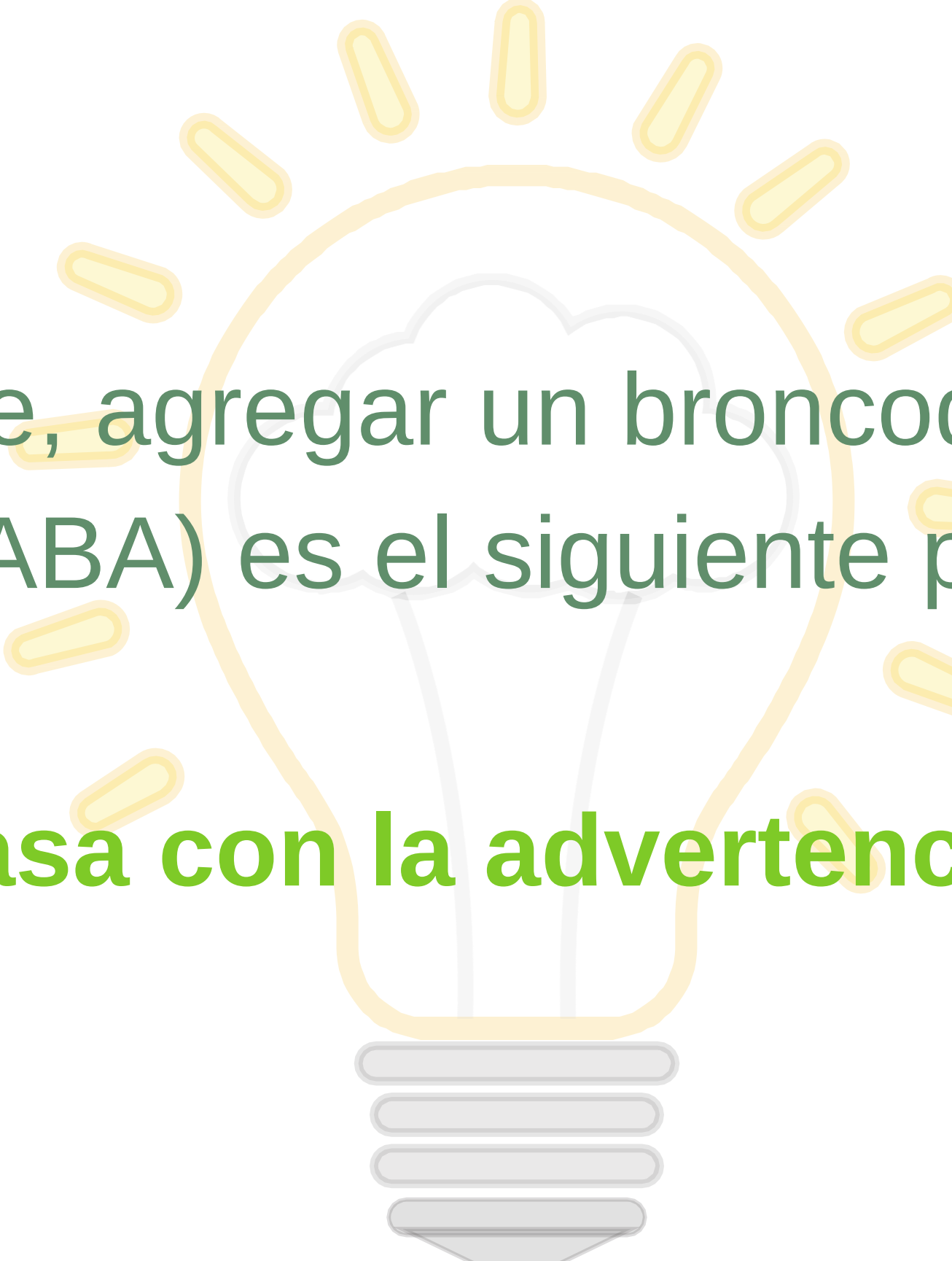


*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose CI

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations



Aparentemente, agregar un broncodilatador de acción prolongada (LABA) es el siguiente paso

Pero, ¿qué pasa con la advertencia del recuadro negro?

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA), such as vilanterol, increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled trial with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABA. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids (ICS) or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. (5.1)
- When treating patients with asthma, only prescribe BREO ELLIPTA for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an ICS, or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an ICS and a LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue BREO ELLIPTA) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an ICS. Do not use BREO ELLIPTA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose ICS. (1.2, 5.1)

INDICATIONS AND USAGE

JUSTIFICACIÓN DE LA ADVERTENCIA DE LA FDA

Advertencia de "recuadro negro" emitida por la FDA sobre todas las preparaciones que contienen LABA en mayo 2006

Estudio SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) Chest. 2006:

- Ensayo clínico en adultos, la mayoría con sólo LABA Mayor riesgo de muerte relacionada con el asma (**13** / 13,176 frente a **3** / 13,179)
- Mayor mortalidad en población africana (**20** vs **5**)

PETICIÓN DE LA FDA

En 2010 la FDA solicitó a las 4 compañías que comercializaban CIS + LABA

Que realizara ensayos prospectivos, randomizados y controlados que **compararan la seguridad** de la terapia combinada de un **LABA más un corticoide inhalado**, con la de un **corticoide inhalado solo**, tanto en niños (5-11 años), adolescentes (12 a 17 años de edad), Adultos >17 años

Junto con la FDA, los fabricantes **ajustaron sus métodos** de ensayo para **permitir** que un **comité** de supervisión conjunta **independiente** brindara un **análisis combinado final** de los cuatro ensayos

N Engl J Med 2018;378:2461-2463

INHALADORES COMBINADOS CI / LABA, que finalizaron el estudio



Advair

Fluticasona/salmeterol

GlaxoSmithKline



Symbicort

Budesonida/formoterol

AstraZeneca



Dulera

Mometasona/formoterol

Merck

Rate of Serious Asthma Outcomes in Patients Taking Combination Products versus Inhaled Corticosteroids Alone.*

Study	Inhaled Corticosteroid and LABA	Inhaled Corticosteroid	Hazard Ratio (95% CI)
	no./total no. (%)		
Adult and adolescent			
Advair (fluticasone and salmeterol)	34/5834 (0.58)	33/5845 (0.56)	1.03 (0.64–1.66)
Symbicort (budesonide and formoterol)	43/5838 (0.74)	40/5843 (0.68)	1.07 (0.70–1.65)
Dulera (mometasone and formoterol)	39/5865 (0.66)	32/5864 (0.55)	1.22 (0.76–1.94)
Combined analysis	116/17,537 (0.66)	105/17,552 (0.60)	1.10 (0.85–1.44)
Pediatric			
Advair (fluticasone and salmeterol)	27/3107 (0.87)	21/3101 (0.68)	1.29 (0.73–2.28)

* A serious asthma outcome was defined as hospitalization, intubation, or death. Only participants who took at least one dose of the assigned treatment were included. The hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) for the meta-analysis were calculated by fitting a Cox model stratified by trial using a single covariate of planned treatment group. Noninferiority margins were 2.0 for the adult and adolescent trials and 2.7 for the pediatric trial. LABA denotes long-acting beta-agonist. The differences between this table and the data in the article by Busse et al.¹ reflect assumptions made concerning the makeup of the analysis populations.

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

Prescribing information for complete box insert.

- Long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA) increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled trial with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related death. This finding with LABA is considered a class effect of all LABA. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of LABA with other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. (5.1)
- When treating patients with asthma, only prescribe LABA in combination with an ICS. LABA should not be used as monotherapy. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals to determine if the patient can be safely managed on a long-term asthma control medication, such as an ICS. Do not discontinue LABA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose ICS. (1.2, 5.1)

INDICATIONS AND USAGE

¿LOS LABA SON EFICACES?

- Los **estudios en adultos** muestran consistentemente un **mejor control** del asma con una **dosis total de CI más baja** cuando se agrega LABA
- Los estudios previos en **niños** mostraron también beneficios

Recomendaciones:

- Adultos: pacientes mal controlados con **dosis bajas** CI
- Niños:
 - 5-12:** pacientes mal controlados con **dosis moderadas** CI
 - <5:** solo uso fuera de la recomendación de la ficha técnica

SEGUIMOS CON EL CASO

Prescribimos a Moisés, Seretide 25/50: 2 puff cada 12 horas (200 mcg/día P. Fluticasona (HFA) + (100 mcg/día salmeterol) (**escalón 4 de la GINA**)

Un mes después, permanece bien controlado

Asma bien controlada (asma grave)



Ahora su madre me pregunta si ella **podría usar su inhalador combinado para el rescate** y así no tener que llevar también su inhalador de salbutamol

JUSTIFICACIÓN: INHALADORES COMBINADOS CI / LABA PARA LAS AGUDIZACIONES

Formoterol (no salmeterol) tiene un inicio de acción (~ 5 min) similar al salbutamol, con una duración más prolongada

Los beneficios del **Formoterol** (no salmeterol) incluyen:

1. Posibilidad de **aumentar la dosis** (CI / Formoterol) durante las exacerbaciones
2. **Inhalador único** para control y rescate

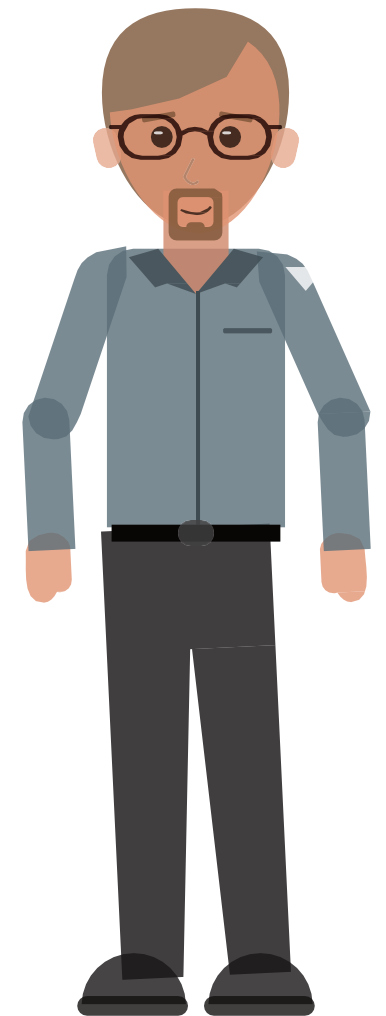
EVIDENCIA: INHALADORES (CI / FORMOTEROL) PARA CONTROL Y AGUDIZACIONES

Adultos:

-Varios ensayos recientes (Rabe 2006, Bousquet 2007, Papi 2015) y **3 metanálisis** (Cates 2013, Kew 2013, **Sobieraj 2018**)

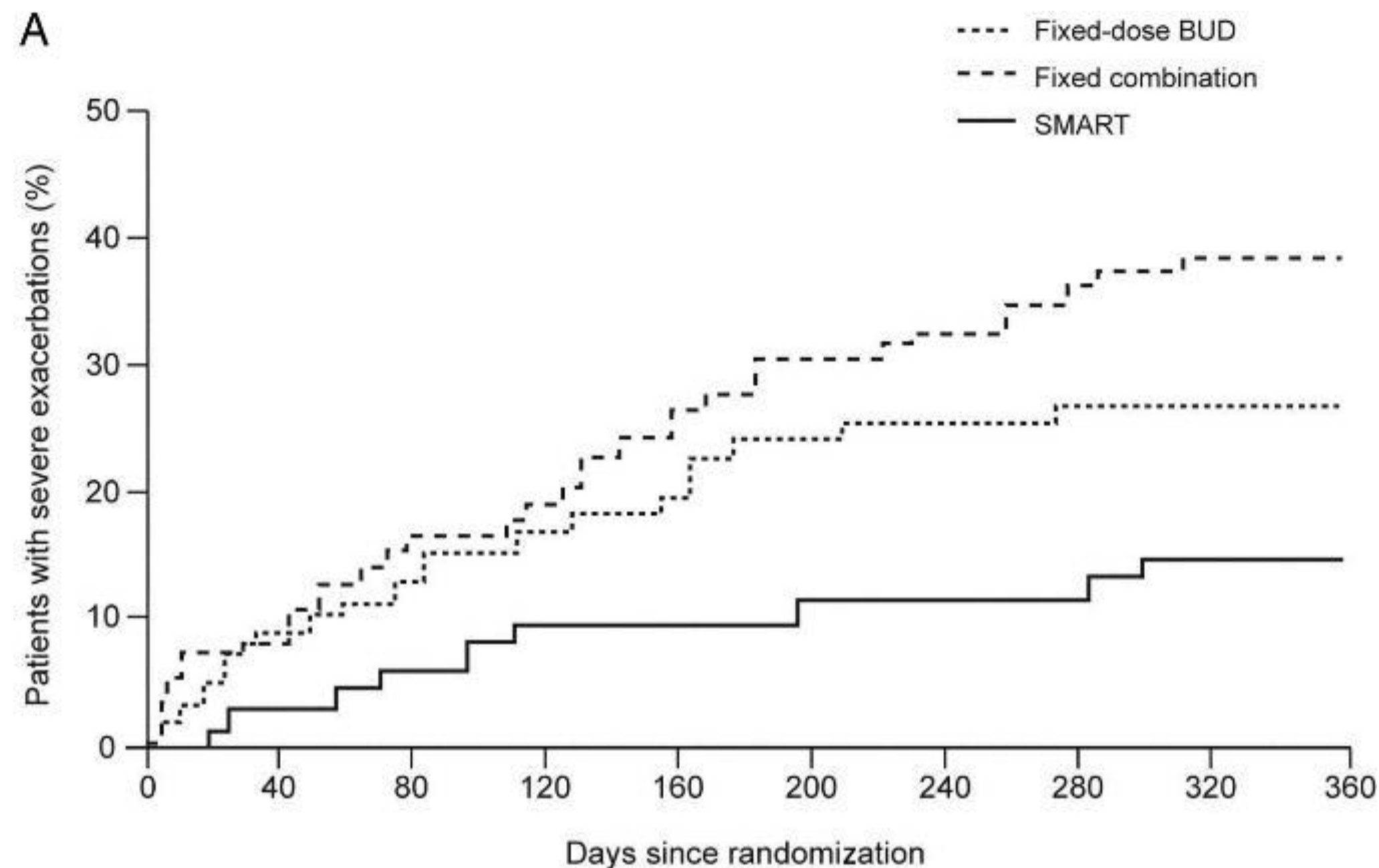
CI / FORMOTEROL para las agudizaciones

1. disminución del uso de SABA,
2. disminución de exacerbaciones en pacientes con tto diario
 - con CI solos
 - con CI / LABA (SMART-Single maintenance and reliever therapy)
3. disminución de la dosis total de CI



Evidencia en niños: CI / FORMOTEROL para Control + Rescate

ECA de 341 niños mal controlados solo con CI



➔ Budesonide (320 mcg/day) + SABA rescue (exace., 38 %)

➔ Bud/form (80/4.5 mcg/day)+ SABA rescue (exace., 26%)

➔ Bud/form (80/4.5 mcg/day) + Bud/form rescue (7 puff/day 31.5 mcg) (exace., 14%)

SMART vs fixed combination $p < 0.001$
SMART vs fixed-dose BUD $p = 0.02$
Fixed combination vs fixed-dose BUD $p = 0.12$

(Bisgaard, 2006)



RECOMENDACIONES



Los inhaladores CI / FORMOTEROL sólo están actualmente autorizados en la **ficha técnica para el uso de rescate en adultos** (pocos datos todavía sobre pacientes de 4 a 11 años)

PREGUNTAS-RESPUESTAS PARA ESTA PRESENTACIÓN

¿Cómo se debe clasificar el asma en las revisiones del paciente?

En asma no controlado o controlado (en este último valorar severidad)

¿Los esteroides inhalados disminuyen el crecimiento en los niños?

Sí, pero no mucho

¿Se pueden usar esteroides inhalados sólo para las agudizaciones?

Sí, pero sólo en paciente con asma leve y x3 la dosis normales

¿Son seguros los β -agonistas de acción prolongada?

Sí, siempre que se utilicen en combinación con CI

¿Se puede usar CI / FORMOTEROL (terapia SMART) para las agudizaciones

Sí, pero sólo en adultos, todavía no está aprobado para esta indicación en niños



MOISÉS MAIMÓNIDES (1135-1204 dC),

Médico que vivió en **España** en el **siglo XII**

escribió el “**Tratado del Asma**” para el príncipe Al-Afdal, (uno sus pacientes).

Empeoraba con los **resfriados en invierno**

Mejoraba con el **clima seco en verano**

Mejoraba **evitando la obesidad**

Mejoraba con las **sopas de pollo**



**MUCHAS GRACIAS
POR VUESTRA
ATENCIÓN**



jsubiza@gmail.com

