

EL COMPRIMID

ÍNDICE

01. Editorial
02. ¿Cuándo es adecuado utilizar para el asma y la EPOC las combinaciones de $\beta 2$ adrenérgicos de larga duración y corticoides inhalados?

COMITÉ EDITORIAL

Laura Álvarez Arroyo	María Martín Rabadán
Fernando Becerril	Gemma Melero
M ^a de Lluch Bennisar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo Pita	Marta Rovira
Txema Coll Benejam	Caterina Vicens
Blas López Chamorro	

LA IMAGEN



“Nunca permitas que tus pies vayan por delante de tus zapatos”.

Proverbio escocés.

EDITORIAL

LA PROMOCIÓN DE MEDICAMENTOS: A CABALLO ENTRE EL MARKETING Y LA INFORMACIÓN

Es innegable que en el último siglo han mejorado las condiciones de vida de la humanidad gracias al descubrimiento de numerosos medicamentos, como los antibióticos, los corticoides o los anestésicos. Aunque el desarrollo de un fármaco es un proceso largo y muy costoso, a nadie se le escapa que se invierte más del doble en su promoción comercial posterior que en su descubrimiento e investigación. Consecuentemente, lo que parecía guiar la autorización de los medicamentos —**la medicina basada en la evidencia**— ha quedado anticuado en favor de una nueva tendencia, **la medicina basada en el marketing**, de modo que el éxito de ventas de los nuevos productos depende casi enteramente de una intensa labor de promoción.

La presencia de los comerciales de las empresas farmacéuticas a las puertas de hospitales y centros de salud es una imagen cotidiana. Congresos, actos formativos, viajes, regalos, relaciones personales... ¿Cómo influyen en el trabajo de los profesionales de la salud? En un estudio americano se refleja que el 61% de los médicos considera nula la influencia de la industria en su práctica clínica; pero, al ser preguntados acerca de la influencia sobre otros médicos de su entorno, curiosamente esta cifra se reduce al 10%. Ello contribuye a que, a menudo, los perfiles de prescripción sean manifiestamente mejorables.

Necesitamos una comunidad médica y farmacéutica con capacidad de análisis crítico y con interés en contrastar la veracidad de la información promocional de la industria, que a menudo proporciona una visión distorsionada de los resultados de la investigación científica y camufla los efectos indeseables. Las administraciones públicas hacen tímidos intentos para contrarrestar esa fuente de información sesgada y no objetiva, por ejemplo con la publicación de boletines farmacoterapéuticos como *El Comprimido*. No obstante, estas iniciativas son claramente insuficientes y deben completarse con un apoyo decidido a la formación continuada de los profesionales sanitarios en farmacoterapia y con la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia. Sólo así podremos tener la seguridad de estar trabajando con información fiable y de calidad.

Beatriz Calderón Hernanz, en nombre del Comité Editorial

¿CUÁNDO ES ADECUADO UTILIZAR PARA EL ASMA Y LA EPOC LAS COMBINACIONES DE β_2 ADRENÉRGICOS DE LARGA DURACIÓN Y CORTICOIDES INHALADOS?

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos de los problemas respiratorios de más trascendencia en la actualidad, ya que presentan una morbimortalidad alta y, como consecuencia, generan un importante consumo de recursos asistenciales y económicos. Son la causa del 20-25% de las consultas que atienden los médicos de familia, del 40-45% de las que se llevan a cabo en neumología y del 12%, aproximadamente, de los ingresos hospitalarios.¹

El asma, en concreto, afecta al 6-8% de la población española y hasta al 10-12% de los adolescentes y niños. A muchos pacientes con asma no se les ha diagnosticado la enfermedad; por tanto, no están tratados. Y de los pacientes a los que se les ha diagnosticado correctamente, solo el 60% es tratado de la manera adecuada.¹

Por otra parte, la EPOC es la primera causa de muerte evitable en España. La deshabituación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenirla y frenar su progresión. Se estima que en España su prevalencia está en torno al 10% de las personas entre 40 y 80 años. Según los criterios GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) en el 56,4% de los casos es leve, en el 38,3% es moderada, en el 4,6% es grave y en el 0,5% es muy grave. Sin embargo, solo uno de cada cuatro casos ha sido diagnosticado, y con mayor probabilidad si el paciente presenta la fase avanzada de la enfermedad.^{2,3}

En ambas patologías, la terapia inhalada es la base del tratamiento farmacológico. En los últimos años se han comercializado nuevos medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades, entre los cuales las combinaciones con dosis fijas de β_2 adrenérgicos de larga duración (en adelante, BALD) y corticoides inhalados (en adelante, CI). Dada la trascendencia de la utilización de estos medicamentos en el tratamiento del asma y de la EPOC, se ha llevado a cabo esta revisión con el objetivo de evaluar en qué casos está justificado el uso según la evidencia científica disponible.

1. TRATAMIENTO INHALADO PARA EL ASMA

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr lo antes posible controlar la enfermedad y mantener el control durante el tiempo, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica del flujo aéreo y reducir la mortalidad. Para conseguirlo se recomienda seguir una estrategia global, basada no solo en un tratamiento farmacológico correcto sino también en el control ambiental, en el tratamiento de las comorbilidades y en una educación sanitaria adecuada.

El tratamiento farmacológico del asma debe aplicarse de manera escalonada (véase la tabla 1) dependiendo de la gravedad de la enfermedad, subiendo un escalón si es necesario y bajándolo cuando el control es adecuado (véase la tabla 2). Para el tratamiento de las crisis se utilizan los β_2 adrenérgicos de corta duración (en adelante, BACD) a demanda y, como tratamiento de fondo para el control a largo plazo, los CI, que son de elección en el tratamiento del asma persistente porque tienen una relación entre el beneficio y el riesgo superior a las alternativas terapéuticas. Han demostrado ser los medicamentos más eficaces para controlar los síntomas y la función pulmonar y para reducir el riesgo de sufrir exacerbaciones, y no se han encontrado diferencias de eficacia entre sí en dosis equipotentes^{4,5} (véase la tabla 3).

Tabla 1. Escalones terapéuticos para el tratamiento del asma en los adultos.

	GEMA 2009	SING 2011/ BTS 2011	GINA 2010
Asma leve intermitente	<i>Escalón 1</i> BACD	<i>Escalón 1</i> BACD	<i>Escalón 1</i> BACD
	<i>Escalón 2</i> Elección: CI en dosis bajas Otras opciones: antagonistas de receptores de los leucotrienos (ARLT)	<i>Escalón 2</i> Elección: CI en dosis bajas-medias (dosis de CI apropiada a la gravedad de la enfermedad)	<i>Escalón 2</i> Elección: CI en dosis bajas (CI más eficaces en el tratamiento del asma persistente) Alternativa: ARLT
Asma persistente leve	<i>Medicación de rescate, a demanda: BACD</i>		
	<i>Escalón 3</i> Elección: CI en dosis bajas + BALD Otras opciones: – CI en dosis medias – CI en dosis bajas + ARLT	<i>Escalón 3</i> Elección: CI en dosis bajas-medias + BALD – Si la respuesta es buena, continuar con los BALD – Si hay beneficio pero no un buen control, seguir con los BALD y aumentar la dosis de CI a 800 mcg/día de bedometasona (o equivalente) – Si no responde a los BALD, interrumpir su administración y aumentar la dosis de CI a 800 mcg/día de bedometasona (o equivalente); si el control sigue siendo inadecuado, administrar ARLT o teofilinas	<i>Escalón 3</i> Elección: CI en dosis bajas + BALD Alternativas: – CI en dosis medias – CI en dosis bajas + ARLT – CI en dosis bajas + teofilina
	<i>Escalón 4</i> Elección: CI en dosis medias + BALD Otras opciones: CI en dosis medias + ARLT		
	<i>Medicación de rescate, a demanda: BACD</i>		
Asma persistente moderada	<i>Escalón 5</i> Elección: CI en dosis altas + BALD Se pueden añadir ARLT y/o teofilina y/o omalizumab	<i>Escalón 4</i> Si no hay control en el escalón 3, considerar lo siguiente: – Aumentar la dosis de CI hasta 2.000 mcg/día de bedometasona (o equivalente) – Añadir ARLT – Añadir teofilina – Añadir β_2 adrenérgicos orales	<i>Escalón 4</i> Elección: CI en dosis medias o altas + BALD Otra medicación de control alternativa: ARLT o teofilina
	<i>Medicación de rescate, a demanda: BACD</i>		
	<i>Escalón 6</i> Considerar añadir corticoides orales	<i>Escalón 5</i> Si no hay control en el escalón 4: – Añadir corticoides orales (dosis mínimas) – Considerar otros tratamientos a fin de minimizar el uso de corticoides orales	<i>Escalón 5</i> Añadir a la etapa anterior: corticoides orales (dosis mínimas) u omalizumab
Asma persistente grave	<i>Medicación de rescate, a demanda: BACD</i>		

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos (GEMA 2009).⁶

	Bien controlada (cuando se cumplen todas las condiciones siguientes)	Parcialmente controlada (resultados en cualquier medida efectuada en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas	Ninguno o ≤ 2 días/semana	> 2 días/semana	3 o más características de asma parcialmente controlada
Limitación de las actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos / despertares	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad de medicación de rescate (BACD)	Ninguna o ≤ 2 días/semana	> 2 días/semana	
Función pulmonar – FEV1	> 80% del valor teórico	< 80% del valor teórico	
Cuestionarios de síntomas – ACT – ACQ	≥ 20 ≤ 0,75	16-19 ≥ 1,5	≤ 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 al año	≥ 1 en cualquier semana

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. ACT: test de control del asma. ACQ: cuestionario de control del asma.

Tabla 3. Dosis diarias equipotentes de los corticoides inhalados.⁶

Fármaco	Dosis baja (mcg/día)	Dosis media (mcg/día)	Dosis alta (mcg/día)
Beclometasona	200-500	500-1.000	1.000-2.000
Budesonida	200-400	400-800	800-1.600
Fluticasona	100-250	250-500	500-1.000
Ciclesonida	80-160	160-320	320-1.280

Las guías actuales españolas (GEMA 2009)⁶ e internacionales (SIGN_ BTS 2011,⁷ NICE 2008,⁵ GINA 2010⁸) sobre el asma recomiendan los CI en dosis bajas^{6,8} o medias^{5,7} como primera opción para el tratamiento del asma persistente leve o moderada, respectivamente. En adultos, adolescentes (≥ 12 años)⁶ y niños (> 5 años)⁷ que no se controlan con dosis bajas^{6,8,9} o medias^{5,7,9} de CI en monoterapia, las guías recomiendan añadir a los CI un BALD (salmeterol o formoterol) como tratamiento adyuvante (véase la tabla 2).

Es importante recordar que antes de cambiar el tratamiento y añadir un nuevo fármaco debe revisarse si la adherencia es buena y si la técnica de inhalación se aplica correctamente. También debe indagarse la exposición a los posibles factores desencadenantes de las crisis.

En los pacientes con asma, los BALD no deben utilizarse nunca en monoterapia y deben ser utilizados siempre de manera concomitante con los CI. Añadir un BALD al tratamiento con CI disminuye los síntomas, mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones y la utilización de la medicación de rescate. Este abordaje en el tratamiento del asma puede ser más favorable que aumentar la dosis de CI, aunque se recomienda hacer una valoración individualizada del balance entre el riesgo y el beneficio con cada una de las estrategias.

Aunque las principales guías clínicas para el tratamiento del asma establecen claramente que los BALD solo deben utilizarse añadidos a los CI y en pacientes que previamente no han sido controlados con dosis bajas-medias de corticoides, los datos de estudios observacionales muestran que es muy frecuente iniciar tratamientos con una combinación de BALD y CI sin haber tratado previamente a los pacientes con CI únicamente.¹⁰ Quizás el reciente desarrollo de los inhaladores combinados y la percepción de que el tratamiento combinado es más eficaz han favorecido que, en la práctica y en contra de las recomendaciones, en los casos de pacientes con asma persistente leve-moderada los clínicos se decanten por tratarlos con una combinación antes de tiempo, sin valorar la respuesta previa del paciente a los CI.

ASOCIACIONES DE BALD Y CI: EL PAPEL DE LOS BALD EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Para establecer el papel de las asociaciones de BALD y CI en el tratamiento del asma, es importante saber qué pacientes se pueden beneficiar y los riesgos a los que se exponen.

Beneficios

Recientemente se han publicado varias revisiones que comparan el resultado de añadir un BALD al tratamiento con CI en los casos de adultos con asma persistente con el tratamiento con CI en monoterapia; además, analizan el posible beneficio de los BALD en pacientes que no habían sido tratados previamente con CI.

En la guía NICE se analizó en 2008 la eficacia y la seguridad de las combinaciones fijas de BALD y CI en relación a los CI en monoterapia. Cuando ambos regímenes se compararon empleando dosis similares de CI, se observaron mejoras significativas a favor de las combinaciones en la función pulmonar, en los síntomas del asma y en el uso de la medicación de rescate. Pero no se encontró ningún beneficio para las combinaciones en cuanto a la reducción de las exacerbaciones. Sin embargo, cuando las combinaciones se compararon con dosis altas de CI en monoterapia, se encontró que la adición de BALD al tratamiento con CI mejoraba de forma estadísticamente significativa las exacerbaciones asmáticas.

En 2009 se publicó un informe de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías de la Salud (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) en el que se evaluó el tratamiento combinado de BALD y CI en los casos de adultos con asma persistente. El informe incluyó un metanálisis que evidenció que usar combinaciones de BALD y CI puede tener un beneficio clínico superior a la utilización de dosis similares de CI en monoterapia en la mejora del flujo espiratorio máximo matutino y vespertino, pues incrementa el número de días sin síntomas y los días con control óptimo. El NNT para prevenir una exacerbación fue de 19 (IC del 95%, 13 a 38). Sin embargo, la eficacia de tratar a esos pacientes con una combinación es equivalente a tratarlos con dosis altas de CI (en la mejora del flujo espiratorio máximo vespertino, FEV1, reducción del uso de salbutamol de rescate y mejora de la calidad de vida). El metanálisis no demostró diferencias entre las diferentes combinaciones. Por otro lado, el análisis entre

el coste y la efectividad sugiere que cuanto más tarde se introduce un BALD en el tratamiento del asma más eficiente resulta la estrategia.

En una revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2009 se analizó el beneficio de tratar con una combinación de BALD y CI los casos de pacientes asmáticos sintomáticos que no habían sido tratados previamente con CI. Los autores concluyen que iniciar el tratamiento con CI fue más eficaz que iniciarlo con la combinación de BALD y CI; concretamente, redujo aproximadamente un 25% el riesgo de sufrir exacerbaciones que requerían tratamiento con corticoides orales.

En resumen: el tratamiento del asma debe iniciarse con CI, pues no es aconsejable iniciarlo directamente con una asociación de BALD y CI. Añadir un BALD al CI cuando la respuesta no sea satisfactoria ha demostrado un beneficio superior al uso de dosis similares de CI en monoterapia y un beneficio semejante a utilizar dosis altas de CI.

Riesgos

Las dosis bajas o medias de CI son razonablemente seguras, por lo que se recomienda administrar la dosis mínima necesaria para tratar la enfermedad y obtener una buena respuesta. Utilizar dosis altas aporta muy poco beneficio adicional, pero supone exponer a los pacientes a un riesgo innecesario de más efectos adversos locales (candidiasis orofaríngea y disfonía) y sistémicos (supresión suprarrenal, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma).⁶ A diferencia de lo que sucede cuando se utilizan en pacientes con EPOC, en el tratamiento del asma no hay evidencia de que incrementen el riesgo de infecciones pulmonares.

La seguridad de los BALD (salmeterol, formoterol) en el tratamiento del asma ha sido un tema controvertido desde que se publicaron los resultados del estudio SMART.¹³ En este estudio se observó un incremento del número de muertes relacionadas con el asma de los pacientes tratados con salmeterol que no recibían un tratamiento de base con CI.¹³ Posteriormente a este estudio, se publicó un metanálisis de gran tamaño en asma (19 EC de BALD; n= 33.826), con resultados coincidentes.¹⁴ En dos revisiones Cochrane se encontró que, en el tratamiento de pacientes con asma, el uso de salmeterol¹⁵ y de formoterol¹⁶ comparado con un placebo podría asociarse con un riesgo mayor de sufrir eventos adversos graves no mortales. No obstante, en otras dos revisiones^{17,18} que se llevaron a cabo para comparar la seguridad de las combinaciones de salmeterol y formoterol asociados a CI con los CI en monoterapia no se observó un aumento significativo de los efectos adversos graves con el uso de las combinaciones, aunque los intervalos de confianza eran demasiado amplios para dar por buenos los resultados.

A la luz de estos resultados, la AEMPS¹⁹ emitió en 2010 unas recomendaciones sobre la utilización de los BALD en el tratamiento del asma, que se resumen a continuación: *a)* deben utilizarse siempre de manera concomitante con CI; *b)* debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas y revisar su eficacia antes de decidir un incremento de la dosis; *c)* debe considerarse el paso al escalón inferior del tratamiento cuando se consiga un control prolongado de la enfermedad, y *d)* no deben indicarse para los casos de pacientes con un deterioro rápido del cuadro clínico.

En resumen: la utilización de los BALD se asocia con el incremento de sufrir eventos graves en los casos de pacientes asmáticos. Este riesgo está muy claro en los casos que no reciben tratamiento de fondo con CI. En los casos que reciben un tratamiento con CI el riesgo disminuye, pero no hay evidencia suficiente para confirmar que desaparece por completo.

Relación entre el beneficio y el riesgo

Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos que ofrecen las asociaciones de BALD y CI en los casos de pacientes con asma, podemos afirmar que, para la mayoría de los pacientes con asma persistente, el tratamiento inicial y único son los CI y que no es adecuado iniciar el tratamiento directamente con una asociación. Los BALD añadidos a los CI son el tratamiento de elección para los pacientes asmáticos que no se controlan con dosis bajas-medias de CI ya que disminuyen los síntomas, mejoran la función pulmonar y reducen las exacerbaciones y la utilización de la medicación de rescate. Este abordaje en el tratamiento puede ser más favorable que aumentar la dosis de CI.

2. TRATAMIENTO INHALADO PARA LA EPOC

La terapia broncodilatadora inhalada (β_2 adrenérgicos y/o antimuscarínicos) se considera el centro del control sintomático de la EPOC.^{3,20}

El tratamiento farmacológico de la EPOC busca prevenir y controlar sus síntomas, reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, mejorar el estado de salud de los pacientes y su tolerancia al ejercicio. La mayoría de los estudios indican que la medicación disponible en la actualidad no modifica la caída de la función pulmonar a largo plazo, aunque hay evidencia limitada de que el tratamiento inhalatorio regular podría disminuir su declive,²¹ aunque con una significación clínica incierta. La única medida que ha demostrado que puede frenar la pérdida de función pulmonar a largo plazo es abandonar el consumo de tabaco.²² Por tanto, la farmacoterapia en los casos de EPOC se utiliza principalmente para disminuir los síntomas y las complicaciones de la enfermedad.^{3,20}

El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo y específico para cada paciente. No depende solamente de la gravedad de la limitación del flujo aéreo o del valor espirométrico, sino que también hay que tener en cuenta los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y el estado general de la salud del paciente.^{3,20}

La mayor parte de las guías —como las de 2010 de SEMFyC-SEPAR³ y la GOLD²⁰— recomiendan la introducción escalonada de los fármacos, administrados por la vía inhalatoria. Para controlar los síntomas proponen el uso a demanda de broncodilatadores de acción corta (BACD y/o antimuscarínicos de acción corta [AMAC]), que deben mantenerse aunque se introduzcan también otros fármacos. Si los síntomas son frecuentes o persistentes, proponen la adición de broncodilatadores de acción larga (BALD o antimuscarínicos de acción larga [AMAL]), que en caso necesario pueden asociarse (BALD + AMAL) para controlar los síntomas. Si se introduce un AMAL, debe retirarse el AMAC. Se recomienda la asociación de un CI en los casos de pacientes con un FEV1 inferior al 50% que tengan exacerbaciones frecuentes (p. ej., ≥ 2 al año o bien 3 en los tres últimos años) a pesar del uso de los broncodilatadores de acción larga. También deben utilizarse los CI en los casos de pacientes en los que coexista el asma.^{3,22}

La actualización de la guía NICE 2010²³ presenta ciertas variaciones respecto a este esquema (véase la tabla 4), como la preferencia por la combinación de BALD y CI en detrimento de la asociación de dos broncodilatadores de acción larga en los casos de pacientes no controlados con BALD únicamente, incluso si el FEV1 es superior o igual al 50%, a causa de la mayor evidencia disponible en relación a la asociación de BALD y AMAL, aunque no hay comparaciones que desvelen cuál sería la mejor opción de las dos. Si el FEV1 es inferior al 50%, la guía NICE sitúa la combinación de BALD y CI en el mismo nivel que un AMAL, previo a la asociación triple de BALD, CI y AMAL, que no debe ser considerada de rutina como terapia inicial, sino solo cuando persistan los síntomas a pesar del tratamiento con los escalones terapéuticos previos.²³

Tabla 4. Tratamiento inhalador para la EPOC: GOLD 2010 y NICE 2010.

EPOC leve (FEV1 ≥ 80%)	EPOC moderada (50% ≤ FEV1 < 80%)	EPOC grave (30% ≤ FEV1 < 50%)	EPOC muy grave (FEV1 < 30% o < 50% + insuficiencia respiratoria crónica)	GOLD
Broncodilatadores de acción corta a demanda (BACD y/o AMAC)				
Adicionar broncodilatador de acción larga (BALD o AMAL) Si es necesario, combinar dos broncodilatadores de acción larga (BALD + AMAL)				
Adicionar CI si se dan exacerbaciones repetidas				
FEV1 ≥ 50%		FEV1 < 50%		NICE
Broncodilatadores de acción corta a demanda		Broncodilatadores de acción corta a demanda		
BALD o AMAL	BALD + CI (*) BALD + CI + AMAL	BALD + CI (*) o AMAL	BALD + CI + AMAL	

*BALD + AMAL si no se toleran o no se desea emplear los CI. Hay que tener en cuenta el potencial riesgo de sufrir efectos adversos (incluida la neumonía no fatal) en los casos de pacientes con EPOC en tratamiento con CI.
NOTA: si se introduce un AMAL, hay que discontinuar el AMAC.

ASOCIACIONES DE BALD Y CI: EL PAPEL DE LOS CORTICOIDES INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Hablar de la asociación de BALD y CI para el tratamiento de la EPOC nos lleva directamente a plantearnos cuál es el papel de los CI en esta enfermedad. Al contrario que ocurre en el tratamiento del asma, los CI no son el tratamiento *de fondo* para la EPOC, y por ello no están indicados en monoterapia. En este caso, los broncodilatadores son la base del tratamiento farmacológico. Por tanto, los CI deberían adicionarse únicamente a los BALD en determinados casos de pacientes con EPOC que se podrían beneficiar del tratamiento con esa combinación. En esos casos debe considerarse el uso de un dispositivo que permita administrar conjuntamente ambos medicamentos.²³

Beneficios

No se ha demostrado que, a largo plazo, el tratamiento de la EPOC con la combinación de CI y BALD reduzca la mortalidad, comparado con el tratamiento con BALD en monoterapia. Ese tratamiento tampoco ha demostrado que reduzca significativamente el declive del FEV1, aunque sí se ha comprobado que disminuye el riesgo de sufrir exacerbaciones y enlentece la pérdida de la calidad de vida.²⁴⁻²⁷ Según la evidencia disponible, la superioridad de la combinación se observa especialmente en los pacientes con un FEV1 inferior al 50%,²³ de modo que la combinación no sería costo-efectiva en comparación con los BALD en monoterapia en todos los pacientes con EPOC, pero sí en este último grupo de pacientes.^{23,25} Según un metanálisis, la adición de CI a los BALD solamente reduce las exacerbaciones en pacientes con un FEV1 inferior o igual al 40%.²⁸

Comparando el tratamiento de BALD y CI con el tratamiento con AMAL, no hay una evidencia sólida a favor de ninguno de esos dos regímenes terapéuticos, ya que ambos presentan un efecto similar sobre las exacerbaciones.^{23,29} No hay evidencia suficiente para recomendar la asociación de AMAL y CI.²³

Riesgos

Según diversos metanálisis recientes, aumenta el riesgo de sufrir candidiasis orofaríngea y neumonía en los pacientes tratados con CI para la EPOC, aunque no supone un aumento de la mortalidad. Este mayor riesgo de complicaciones se evidencia al comparar los CI con un placebo o BALD y CI vs. BALD o AMAL en monoterapia.^{26,27,30} Se ha descrito con dosis moderadas (500 mcg) o altas (1.000 mcg) de fluticasona;²⁶ sin embargo, un metanálisis en el que el CI analizado era la budesonida no encuentra relación.³¹ Está aún por establecer con claridad si es un efecto dependiente de la molécula o un efecto de clase y si, como parece, el riesgo aumenta con la dosis utilizada.^{22,32} La guía NICE advierte de que este riesgo incrementado de sufrir candidiasis y neumonía debe tenerse en cuenta y valorarse conjuntamente con los pacientes.²³

Algunos estudios epidemiológicos asocian el uso de CI en dosis altas a un riesgo mayor de sufrir fracturas³³ o cataratas,³⁴ aunque estos efectos no se han detectado en los ensayos clínicos llevados a cabo.²³

Dado que el uso combinado de BALD y CI no está exento de riesgos, debería evitarse en la medida de lo posible el uso de CI en pacientes en los que no estén justificados (estadios poco avanzados de la EPOC y/o con frecuencia baja de las exacerbaciones).

Relación entre el beneficio y el riesgo

Un metanálisis cuantifica los beneficios y los riesgos de la adición de CI a los BALD en los casos de EPOC grave o muy grave. Con una reducción en torno al 20% en el riesgo de sufrir exacerbaciones y un aumento de 1,6 veces de sufrir neumonía y de cuatro veces de sufrir candidiasis, el tratamiento combinado implicaría —según la incidencia basal de 0,97 exacerbaciones por persona y año del estudio TORCH— que deberían tratarse seis personas durante un año para evitar una exacerbación, mientras que por cada 35 personas habría un caso adicional de candidiasis oral y por cada 19 habría un caso más de neumonía.²⁷

Por tanto, la relación entre el beneficio y el riesgo de utilizar CI es más favorable en los casos de pacientes con EPOC avanzada que presentan una mayor frecuencia basal de exacerbaciones: en estos casos, la reducción absoluta del número de exacerbaciones compensa el aumento del riesgo de sufrir una neumonía.

3. BALD Y CI COMBINADOS EN EL MISMO DISPOSITIVO

El tratamiento con BALD y CI puede administrarse de un modo dissociado (en dispositivos diferentes) o combinados en el mismo dispositivo. Las combinaciones de BALD y CI (salmeterol+fluticasona, formoterol+budesonida y formoterol+beclometasona) comercializadas en España figuran en la tabla 5.

En estudios de eficacia sobre el asma, en los que generalmente se da un buen cumplimiento terapéutico, no se encontraron diferencias entre administrar BALD y CI combinados en un mismo dispositivo o por separado en dos dispositivos diferentes.^{5,7} Tampoco hay evidencia que sugiera que las combinaciones mejoren la adherencia al tratamiento.

En el tratamiento de la EPOC, todas las recomendaciones incluidas en la guía NICE están dirigidas a que, en los casos de pacientes candidatos al tratamiento con BALD y CI, se administre la combinación con un solo dispositivo, dado que toda la evidencia disponible se basa en estudios llevados a cabo con asociaciones en dosis fijas.²³ No se han encontrado estudios comparativos entre los dos monofármacos por separado que permitan valorar la conveniencia de priorizar una de las dos alternativas.

Entre las ventajas de usar asociaciones en dosis fijas está el hecho de poder usar un único dispositivo de inhalación en lugar de dos, lo que podría ser útil para los pacientes polimedicados. En la práctica clínica, utilizar la combinación garantiza que el BALD no se administra sin los CI⁷ en los casos de pacientes asmáticos y que en los pacientes con EPOC no se administra el CI sin el BALD.

Sin embargo, el uso masivo de dispositivos combinados en dosis fijas aumenta la posibilidad de que los pacientes que podrían responder a la monoterapia sean tratados con una combinación de BALD y CI. Otro inconveniente es que no permiten manejar los dos fármacos por separado, por lo que el ajuste de las dosis es más complicado y se favorece que los pacientes se mantengan en tratamiento con dosis de alguno de los fármacos más altas de las que probablemente serían necesarias para conseguir un control óptimo de su enfermedad.^{5,7}

4. CONSUMO EN LAS ISLAS BALEARES DE CORTICOIDES Y BRONCODILADORES DE ACCIÓN LARGA INHALADOS

Es difícil valorar si los datos de consumo de los fármacos inhalados en las Islas Baleares (véanse las figuras 1 y 2) se ajustan a una buena práctica clínica. El sistema de información utilizado no discrimina por diagnósticos, por lo que se ofrecen conjuntamente datos de inhaladores prescritos tanto para el asma como para la EPOC, cuyos esquemas de tratamiento son diferentes. Aun así, en ambos casos las asociaciones de BALD y CI están indicadas en las fases relativamente avanzadas de la enfermedad, si bien es cierto que, al menos por lo que respecta a la EPOC, es más probable el infradiagnóstico en las fases tempranas, en que la asociación está menos indicada.² Queda para la reflexión el hecho de que el número de envases dispensados de estas asociaciones ha aumentado de manera importante en los últimos años y en 2010 ha alcanzado el 61% del total de fármacos inhalados de larga duración, mientras que el consumo de BALD y CI en monoterapia ha descendido desde el 32% del total (2006) hasta el 18% (2010).

Figura 1.
Distribución del número de envases de inhaladores dispensados durante el año 2010.

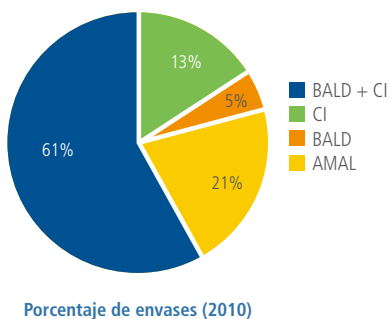
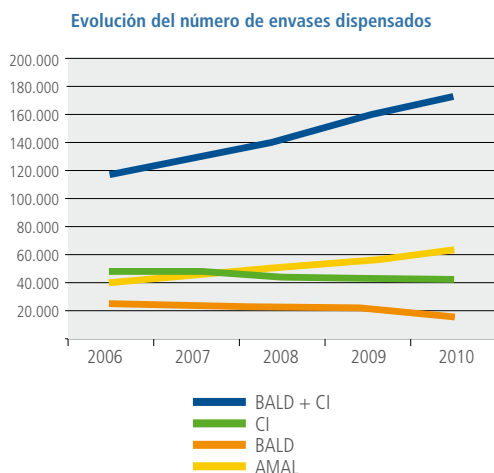


Figura 2.
Evolución anual (2006-2010) del número de envases de inhaladores dispensados.



Fuente de los datos para las figuras: gestor de la prestación farmacéutica del Servicio de Salud de las Islas Baleares GAIA-IB. Total de envases dispensados con cargo al sistema nacional de salud en las Islas Baleares.

5. CONCLUSIONES

Las principales guías clínicas de control y tratamiento del asma que hemos consultado reflejan claramente que, para la mayoría de los casos de asma persistente leve, el tratamiento inicial de fondo son los CI en monoterapia. Los BALD solamente deben utilizarse si con aquellos no se controla la sintomatología de los pacientes, y siempre de manera concomitante con los CI. Los efectos beneficiosos de la combinación (mejoras en la función pulmonar, en los síntomas y en el uso de la medicación de rescate) siguen siendo superiores a los riesgos (pequeño aumento del riesgo absoluto de los acontecimientos adversos graves y de mortalidad) cuando son utilizados de la manera adecuada. Por tanto, es necesario evitar iniciar tratamientos con una combinación de BALD y CI sin valorar el escalón anterior con CI en monoterapia.

Por el contrario, para la EPOC los broncodilatadores son la base del tratamiento y la adición de CI añade unos beneficios (reducción de exacerbaciones) y unos riesgos (entre otros, sufrir una neumonía). En las guías hay unanimidad en el hecho de que en el primer escalón del tratamiento de los pacientes con un FEV1 superior o igual al 50% no debe utilizarse la asociación de BALD y CI, a no ser que continúen sintomáticos con los broncodilatadores de acción larga. Lo contrario implicaría seguramente exponer a los pacientes a riesgos innecesarios a cambio de un beneficio más que discutible y de gravar el sistema de salud con un gasto superfluo. Los pacientes con un grado avanzado de EPOC (FEV1 inferior al 50%) que sigan presentando exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento broncodilatador son los principales beneficiados por el uso de la asociación.

Tabla 5. Principios activos y presentaciones con corticoides inhalados, BALD y combinaciones disponibles.

Principio activo	Aerosol	Povo seco
CI		
Beclometasona	Beclio Asma® (ICP 50 y 250 mcg/puls.) Becotide® (ICP 50 mcg/puls.) Becloforte® (ICP 250 mcg/puls.)	
Fluticasona	Flixotide®, Flusonal®, Inalacor®, Trialona® (ICP 50 y 250 mcg/puls.)	Flixotide®, Flusonal®, Inalacor®, Trialona® Accuhaler (100 y 500 mcg/inh)
Budesonida	Budesonida Aldo Union® (50, 200 mcg/puls.) Budesonida Pulmictan® (50, 200 mcg/puls.) Olfex Bucal® (50, 200 mcg/puls.) Pulmicort® (100, 200 mcg/puls.) Ribujet® (ICP activado por aspiración, 200 mcg)	Budesonida Easyhaler® (100, 200, 400 mcg) Miflonide® (200, 400 mcg) Novopulm Novolizer® (200, 400 mcg) Pulmicort Turbuhaler® (100, 200, 400 mcg)
Ciclesonida	Alvesco® (ICP 160 mcg/puls.)	
BALD		
Formoterol	Broncoral® Neo, Foradil® Neo (12 mcg/puls.)	Broncoral Aerolizer®, Foradil Aerolizer®, formoterol Aldo Union®, formoterol Stada®, Neblik® (12 mcg) Oxis Turbuhaler® (4, 5 y 9 mcg) Formatris Novolizer® (12 mcg/puls.)
Indacaterol		Onbrez Breezhaler® (150 y 300 mcg)
Salmeterol	Beglan®, Betamican®, Inaspir®, Serevent® (25 mcg/puls.)	Beglan Accuhaler®, Betamican Accuhaler®, Inaspir Accuhaler®, Serevent Accuhaler® (50 mcg)
CI + BALD		
Salmeterol+ Fluticasona	Anasma®, Brisair®, Inhaladuo®, Plusvent®, Seretide® (ICP 25/50 mcg, 25/125 mcg, 25/250 mcg)	Anasma®, Brisair®, Inhaladuo®, Plusvent®, Seretide®, Accuhaler® (50/100 mcg, 50/250 mcg, 50/500 mcg)
Budesonida + Formoterol		Rilast®, Symbicort® (TurbuHaler 80/4,5 mcg, 160/4,5 mcg, 320/9 mcg)
Beclometasona + Formoterol	Formodual®, Foster® (ICP 100/6 mcg)	

ICP: inhalador en cartucho presurizado. puls.: pulsación.

Rafael Torres García | farmacéuticos de atención primaria del área de Ibiza-Formentera
Carmen Pata Iglesias |

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con la información que contiene este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Atención Primaria de Calidad. Guía de Buena Práctica Clínica en Asma y EPOC. 2005. En: www.cgcom.org/sites/default/files/guia_asma.pdf (consultado el 30/06/2011).
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010. En: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf (consultado el 30/06/2011).
- Revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los corticoides inhalados, solos o asociados con agonistas B2 adrenérgicos de acción prolongada, en el tratamiento del asma crónico en adultos y niños mayores de 12 años. Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. Julio 2010.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. NICE technology appraisal guidance 138. 2008. En: <http://guidance.nice.org.uk/TA138> (consultado el 30/06/2011).
- Guía Española para el manejo del Asma. GEMA 2009. En: <http://www.gemasma.com> (consultado el 30/06/2011).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British Guideline on the management of asthma. 2008 (Updated May 2011). En <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html> (consultado el 30/06/2011).
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2010. En: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf (consultado el 30/06/2011).
- Conselleria de Salut i Consum, Govern del les Illes Balears. Plan De Asma Infantil De Las Illes Balears. 2007. En: <http://portalsalut.caib.es/psalutfront/info?id=32893> (consultado el 30/06/2011).
- Stockl KM, Le L, Harada AS, Zhang S. Use of controller medications in patients initiated on a long-acting beta2-adrenergic agonist before and after safety alerts. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65: 1533-8.
- CADTH. Technology Report. Long-Acting Beta2-Agonist and Inhaled Corticosteroid Combination Therapy for Adult Persistent Asthma: Systematic Review of Clinical Outcomes and Economic Evaluation. HTA Issue 122. November 2009. En: http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf (consultado el 30/06/2011).
- Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Chroinin*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD005307.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleeker BR, et al. SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15-26.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-1.
- Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006922.
- Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007695.
- Cates Christopher J, Lasserson Toby J, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub2].
- Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007694.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma. Nota mensual de octubre 2010. En: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/octubre2010/nota_medicamentos.htm (consultado el 30/06/2011).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2010. En: www.goldcopd.org (consultado el 30/06/2011).
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 332-8.
- Calle M, Pinedo C y Rodriguez JL. Tratamiento farmacológico de la EPOC ¿Dónde nos encontramos? *Arch Bronconeumol* 2010;46(Supl 10):3-7.
- National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. En: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (consultado el 30/06/2011).
- Yang IA, Fong KM, Sim EHA, Black PN, Lasserson TJ. Corticosteroides inhalados para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca.cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID= %202062843&DocumentID=CD002991> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- Mayers I, Jacobs P, Marciniuk DD, Chuck A, Varney J. Long-acting β 2-agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease [Technology report no 83]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. En: <http://www.cadth.ca/publication/700> (consultado el 30/06/2011).
- Gustavo J. Rodrigo, José A. Castro-Rodriguez and Vicente Plaza. Safety and Efficacy of Combined Long-Acting-Agonists and Inhaled Corticosteroids vs Long-Acting-Agonists Monotherapy for Stable COPD. A Systematic Review. *Chest* 2009;136:1029-38.
- Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Clin Ther* 2008;30:1416-25.
- Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Riet G and Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Medicine* 2009;7:2. En: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/7/2> (consultado el 30/06/2011).
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA for the INSPIRE investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- Singh S, Amin AV and Loke YK. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
- Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ and Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
- Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoliw M, Wijesinghew M et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38: 1451-8.
- Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P and Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2009;14: 983-90.