



Tratamiento combinado del asma con beclometasona y formoterol comparado con la combinación budesonida y formoterol

A. Papi^{*}, P.L. Paggiaro[#], G. Nicolini[¶], A.M. Vignola[†] y L.M. Fabbri[§] en representación del grupo de estudio ICAT SY, siglas de Inhaled Combination Asthma Treatment (tratamiento del asma por combinación inhalada) frente a SYmbicort^f

RESUMEN: El presente estudio fue diseñado con el fin de comparar la combinación fija de beclometasona y formoterol en un inhalador presurizado con válvula dosificadora Modulite® (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italia) con hidrofluoroalcano y la combinación de budesonida y formoterol administrada a través de un inhalador de polvo seco Turbuhaler® (AstraZeneca, Lund, Suecia).

Consistió en un modelo de estudio controlado, con dos grupos paralelos, aleatorizado, con doble simulación, a doble ciego, multicéntrico, multinacional y en fase III. Tras un período de preinclusión de dos semanas, se seleccionaron de forma aleatoria 219 pacientes con asma moderado o grave para someterse a un tratamiento de 12 semanas con beclometasona 200 µg y formoterol 12 µg administrados cada 12 horas a través de un inhalador presurizado con válvula dosificadora o budesonida 400 µg y formoterol 12 µg suministrados cada 12 horas a través de un inhalador de polvo seco.

El análisis de no inferioridad del resultado inicial (flujo espiratorio máximo matutino durante las 2 últimas semanas de tratamiento) no mostró diferencias entre los grupos. Las estadísticas mostraron una importante mejoría con respecto a la situación inicial en la función pulmonar, los síntomas y la administración de medicación de acción rápida en ambos grupos en todo momento. No se observaron diferencias entre los distintos tratamientos en cuanto al índice de exacerbaciones del asma o a la frecuencia de acontecimientos adversos.

La nueva combinación fija de beclometasona y formoterol en el inhalador presurizado con válvula dosificadora Modulite® con hidrofluoroalcano equivale a la combinación comercializada de budesonida y formoterol en lo que respecta a eficacia y tolerabilidad.

PALABRAS CLAVE: asma, beclometasona, budesonida, extrafino, formoterol, tratamiento combinado

Las directrices internacionales recomiendan añadir un agonista beta₂ de acción prolongada (LABA) a una dosis baja o media de corticosteroides inhalados (ICS) para los pacientes que no puedan controlar su asma con ICS en monoterapia [1]. Varios ensayos clínicos han demostrado que añadir un LABA a los ICS resulta más beneficioso que aumentar la dosis de ICS en monoterapia en lo que respecta al control de los síntomas y la función pulmonar [2–6]. El tratamiento con una combinación de ICS y LABA en un solo inhalador, con el mismo nivel de eficacia y seguridad que el de los dos medicamentos por separado, puede dar también

como resultado un mejor cumplimiento terapéutico [7–9].

El dipropionato de beclometasona (DPB) es un ICS muy común con unas características favorables de riesgo/eficacia [10]. El DPB se ha desarrollado recientemente como una fórmula extrafina con un propulsor hidrofluoroalcano (HFA), cuya eficacia para controlar los síntomas del asma tanto en adultos como en niños ha sido probada en dosis diarias 2,5 veces inferiores a las del DPB con clorofluorocarburo [11–13]. La justificación de la elaboración de una fórmula extrafina de ICS radica principalmente en la

AFILIACIONES

^{*}Centro de Investigación de Asma y EPOC, Universidad de Ferrara, Ferrara,

[#]Dpto. Cardiorrácico, Fisiopatología Respiratoria, Universidad de Pisa, Pisa,

[¶]Dpto. Médico, Chiesi Farmaceutici, Parma,

[†]Instituto de Fisiopatología Pulmonar, Consejo de Investigación Nacional, Palermo

y [§]Dpto. de Enfermedades Respiratorias, Universidad de Módena, Módena, Italia.

^fSus miembros se citan en el apartado de Agradecimientos.

CORRESPONDENCIA

L.M. Fabbri
Dpto. de Enfermedades Respiratorias, Universidad de Módena y Reggio Emilia
Via del Pozzo 71
I-41100 Módena
Italia
Fax: 39 0594224231
Correo electrónico:
fabbri.leonardo@unimo.it

Recibido:

21 de julio de 2006
Admitido previa revisión: 3 de noviembre de 2006

DECLARACIÓN DE APOYO
El estudio ha sido patrocinado por Chiesi Farmaceutici S.p.A. G. Nicolini es un empleado de la empresa patrocinadora del estudio.

DECLARACIÓN DE INTERÉS

Pueden consultarse las declaraciones de interés correspondientes a A. Papi, P.L. Paggiaro, G. Nicolini y L.M. Fabbri en www.erj.ersjournals.com/misc/statements.shtml

European Respiratory Journal
Versión impresa: ISSN 0903-1936
Versión en línea: ISSN 1399-3003

evidencia acumulada de que, en el asma, el proceso de inflamación y remodelación ocurre en todas las zonas de las vías respiratorias, incluidos los bronquiolos periféricos [14–20]. Puesto que las fórmulas extrafinas permiten la administración del fármaco tanto a la zona central como la periférica de las vías respiratorias [21], la inflamación de éstas podría tratarse de modo uniforme en la totalidad del tracto respiratorio inferior. Una dosis menor de ICS supone una menor exposición sistémica y un menor riesgo general de padecer efectos secundarios relacionados con el uso de esteroides [22]. Recientemente se ha desarrollado una nueva tecnología denominada Modulite® (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italia), que emplea el propulsor HFA-134a, con el fin de conseguir una fórmula extrafina de nuevos fármacos y reformular fármacos existentes en un inhalador presurizado con válvula dosificadora [23]. Esta tecnología se ha utilizado para desarrollar la primera combinación fija de DPB extrafino y formoterol (F) en una solución de HFA con un inhalador presurizado con válvula dosificadora.

El principal objetivo del presente estudio era evaluar si la eficacia y la tolerabilidad del inhalador presurizado con válvula dosificadora de combinación fija de DPB/F Modulite® con HFA eran "no inferiores" en comparación con un inhalador de polvo seco Turbuhaler® (AstraZeneca, Lund, Suecia) de budesonida (BUD)/F en pacientes con asma moderado o grave cuyos síntomas no podían controlarse con ICS en monoterapia.

Se eligió la combinación BUD/F como elemento de comparación porque contiene el mismo LABA, es decir, formoterol. Dado que la fórmula de DPB extrafino permite administrar un porcentaje más elevado de la dosis nominal a los pulmones, la dosis de DPB utilizada en el presente estudio corresponde a la mitad de la dosis de BUD; de acuerdo con las directivas internacionales de la Iniciativa global para el asma (GINA), las dosis diarias de DPB extrafino de 400 µg equivalen a las de BUD de 800 µg [1].

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El presente estudio se llevó a cabo en 13 centros de salud europeos. Para participar en el estudio, los pacientes debían ser adultos de entre 18 y 65 años con asma persistente moderado o grave y con un volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) de entre un 50 y un 80% de los valores normales esperados. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con una dosis diaria de ICS \leq 1.000 µg de un equivalente al DPB y tenían síntomas de asma no controlados adecuadamente. El control de los síntomas es inadecuado si el paciente: padece síntomas de asma diurnos más de una vez a la semana, padece síntomas de asma nocturnos más de dos veces al mes y utiliza diariamente agonistas beta-2 de acción rápida. Por consiguiente, dado que estos pacientes no podían controlar sus síntomas asmáticos con dosis moderadas o altas de ICS conforme a las directrices internacionales [1], fueron clasificados como asmáticos persistentes moderados. Estas conclusiones se basaron en su historial médico reciente y debían confirmarse durante el período de preinclusión de 2 semanas.

Los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio: enfermedad obstructiva pulmonar

crónica; fumadores o ex fumadores (\geq 10 paquetes anuales); exacerbación asmática grave o infección sintomática de las vías respiratorias en las 8 semanas anteriores; \geq 3 ciclos de tratamiento con corticosteroides orales u hospitalización por asma en los 6 meses anteriores; tratamiento con LABA, anticolinérgicos o antihistamínicos en las 2 semanas anteriores y/o con corticosteroides tópicos o intranasales y antagonistas del leucotrieno en las 4 semanas anteriores; y modificación de la dosis de ICS en las 4 semanas anteriores. Los pacientes que padecieron una exacerbación asmática durante el período de preinclusión no pasaron a la fase de tratamiento. Por otro lado, los pacientes que sufrieron un aumento del flujo espiratorio máximo (FEM) $>$ 15% con respecto a los valores medidos en la visita de cribado, después del tratamiento de preinclusión de 2 semanas con \leq 1.000 µg diarios de un equivalente al DPB, no fueron seleccionados. Este valor de corte se tomó como indicador de una reacción positiva al ICS, lo que señala que probablemente no necesitaban el tratamiento combinado.

El estudio se realizó conforme a las directrices de Buenas Prácticas Clínicas recomendadas por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos. El protocolo fue aprobado por la junta de evaluación institucional de cada centro y todos los participantes presentaron su consentimiento informado por escrito antes del inicio del estudio.

Modelo del estudio

El estudio fue diseñado con el fin de evaluar la no inferioridad de la combinación de DPB/F frente a la dosis de eficacia equivalente de la combinación de BUD/F.

Consistió en un modelo de estudio controlado, con dos grupos paralelos, aleatorizado, con doble simulación, a doble ciego, multicéntrico, multinacional y en fase III. Los pacientes aceptados pasaron un período de preinclusión de 2 semanas antes de ser distribuidos aleatoriamente en los grupos de estudio. El salbutamol inhalado para casos agudos se permitió en todo momento siempre que se administrase \geq 6 h antes de las pruebas de función pulmonar (PFP). Los corticosteroides orales se permitieron sólo en caso de exacerbación asmática. Se permitieron en dosis constantes durante todo el período de duración del estudio el cromoglicato sódico o el nedocromilo sódico orales o inhalados ya administrados en el momento de la inclusión en el estudio. Los ICS se siguieron administrando en dosis constantes durante el período de preinclusión, mientras que el resto de medicamentos para el asma no se permitieron en ningún momento.

Al finalizar el período de preinclusión, se revisaron los síntomas y las dosis de medicación de acción rápida. Los pacientes con asma no controlado adecuadamente fueron aleatorizados para la fase de tratamiento de 12 semanas con el inhalador presurizado con válvula dosificadora de DPB/F 100/6 µg (FOSTER™; Chiesi Farmaceutici) o el inhalador de polvo seco de BUD/F 200/6 µg (Symbicort® Turbuhaler®; AstraZeneca). Ambos fármacos objeto de estudio se administraron en dos inhalaciones cada 12 horas (mañana y noche) con el fin de obtener dosis diarias de 400/24 µg de DPB/F ó 800/24 µg de BUD/F.

Además, puesto que las fórmulas de los fármacos en estudio eran distintas, a los pacientes de cada grupo se les proporcionaron inhaladores con placebo de sus correspondientes inhaladores (presurizados con válvula dosificadora y de polvo seco) para garantizar la característica “a doble ciego” (doble simulación) del estudio. La forma y el color de los inhaladores y sus respectivos placebos eran idénticos, y se dieron instrucciones a los pacientes para que se administrasen dos inhalaciones de cada inhalador por la mañana y por la noche.

Asimismo, se solicitó a los pacientes que fuesen al consultorio seis veces conforme al siguiente programa: inclusión en el estudio (visita 1, inicio del período de preinclusión), fin del período de preinclusión/inicio del período de tratamiento (visita 2, distribución aleatoria) y después de las semanas 2, 4, 8 y 12 del tratamiento (visitas 3, 4, 5 y 6).

Crterios de valoración del protocolo

La variable del resultado inicial considerada fue el FEM anterior a la dosis matutina medido por los pacientes 12 horas después, como mínimo, de la dosis nocturna anterior durante las últimas 2 semanas del período de tratamiento (semanas 11 y 12). Las PFP se realizaron durante cada visita antes de la inhalación del fármaco en estudio 12 horas después, como mínimo, de la dosis nocturna anterior, lo cual significa que la dosis matutina del fármaco en estudio se administró in situ después de cada PFP. Las siguientes PFP se valoraron conforme al procedimiento estándar [24]: VEMS, capacidad vital máxima (CVM), FEM y flujo mesoespiratorio al 50% de la capacidad vital (FME_{50%}). El mejor valor de los tres se utilizó para el análisis.

Los pacientes utilizaron un medidor de flujo portátil (Piko-1; Qubisoft, Padua, Italia), de acuerdo con la normativa para el 2004 de la American Thoracic Society, para medir su FEM y VEMS antes de las dosis matutina y nocturna. El mejor valor de los tres se utilizó para el análisis de datos. Los pacientes registraron sus incidencias de síntomas de asma e inhalaciones de salbutamol de acción rápida cada 12 horas (por la mañana para las nocturnas y por la noche para las diurnas) en una ficha diario [5]. Se calculó el porcentaje de días sin síntomas ni salbutamol, (es decir, sin síntomas ni inhalaciones de salbutamol durante un período de 24 horas).

Se evaluó la incidencia de exacerbaciones asmáticas en todas las visitas posteriores a la inicial y se calificaron estas exacerbaciones en leves, moderadas o graves, tal y como se ha descrito con anterioridad [4]. Se notificaron los acontecimientos adversos durante todo el período de duración del estudio. Se midieron también las constantes vitales (frecuencia cardíaca y tensión arterial) en todas las visitas. Se realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones con medición del intervalo QT corregido (QTc) al inicio y al final del estudio. Los pacientes registraron las inhalaciones de los fármacos en estudio cada 12 horas en sus fichas diario. El cumplimiento de entre un 75% y un 125% de las administraciones programadas se consideró un nivel de adherencia al tratamiento terapéutico satisfactorio.

Estadísticas

El presente estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad de la combinación DPB/F frente a la de BUD/F. El cálculo del tamaño de la muestra se efectuó mediante la definición del límite de no inferioridad como el límite inferior del intervalo de confianza (IC) unilateral del 97,5% para la diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados (LSM) del FEM matutino, siendo éste ≥ -20 l/min. Para el cálculo de una DE de 45 l/min y de una diferencia esperada entre las medias igual a cero, fue necesario que un total de 90 pacientes de cada grupo tuviesen >80% de potencia con el fin de cumplir la anterior hipótesis [25]. Se determinó que la combinación de DPB/F sería no inferior a la de BUD/F si el límite inferior del IC unilateral del 97,5% para la diferencia entre las LSM resultaba ser ≥ -20 l/min.

El análisis de datos se llevó a cabo para las siguientes poblaciones: población segura (SAF), esto es, todos los pacientes aleatorizados para los cuales existe evidencia de la utilización de fármacos; población con intención de tratar (ITT), es decir, todos los pacientes aleatorizados a los que se administró al menos una dosis del fármaco en estudio y con datos posteriores a los iniciales; población modificada con intención de tratar (mITT), esto es, excluyendo los datos obtenidos durante los 30 días posteriores a la administración de corticosteroides orales para el tratamiento de una exacerbación asmática; y población por protocolo (PP), es decir, todos los pacientes del análisis de ITT que no habían incumplido el protocolo más allá de lo permitido (*p. ej.* con un escaso cumplimiento terapéutico del fármaco en estudio o de los procedimientos o bien mediante la utilización de fármacos no permitidos). Los valores posteriores a la visita inicial que faltaban fueron sustituidos por el método LOCF (última observación considerada).

Se utilizó el mismo método para sustituir los datos obtenidos durante los 30 días posteriores a la administración de corticosteroides orales en el caso de la población mITT.

Los valores iniciales eran la media de los valores de la última semana del período de preinclusión para las variables registradas a diario por los pacientes en las fichas diario, así como los valores obtenidos al final de la visita de preinclusión para las variables medidas en los consultorios. También se calcularon las medias quincenales durante la duración del estudio para las variables registradas en las fichas diario. Las características iniciales y demográficas se sintetizaron mediante un resumen estadístico descriptivo (número de sujetos, media \pm DE, mediana, mínimo y máximo) o bien mediante distribución de frecuencias (número y porcentaje), en función del caso. En el análisis de eficacia primaria, el IC unilateral del 97,5% para la diferencia entre DPB/F y BUD/F en el FEM final registrado por los pacientes en sus fichas diario se utilizó para demostrar la no inferioridad. Se utilizó un modelo ANCOVA con condiciones de tratamiento, de zona geográfica y de valor inicial como covariante. Para las variables secundarias de eficacia, se utilizó el mismo modelo ANCOVA.

Se sintetizó el número de pacientes con exacerbación asmática de ambos grupos mediante la distribución de frecuencias y una prueba de χ^2 con el fin de comparar los dos grupos del tratamiento. El período hasta la primera exacerbación se comparó mediante curvas de Kaplan–Meier. El número de pacientes que padecieron acontecimientos adversos durante el período de tratamiento se sintetizó en una distribución de frecuencias. Las diferencias entre los grupos del tratamiento se evaluaron mediante una prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher bilateral. Los resultados del ECG se clasificaron como normales o anormales, mientras que el intervalo QTc se analizó utilizando el IC del 95% para los valores finales conforme al modelo ANCOVA.

RESULTADOS

El flujo de pacientes y las características iniciales se muestran en la figura 1 y en la tabla 1. En total, se realizó una criba entre 240 pacientes y se distribuyeron aleatoriamente 219, mientras que 21 se consideraron no aptos. Un total de 109 (47,8%) pacientes se asignaron de forma aleatoria al grupo DPB/F y 110 (52,2%) al grupo BUD/F. Seis pacientes del grupo DPB/F y 13 pacientes del grupo BUD/F fueron retirados del estudio, y 103 pacientes del grupo DPB/F y 97 pacientes del grupo BUD/F completaron el período de 3 meses de estudio.

Un paciente del grupo BUD/F no dio muestras de haber tomado el fármaco en estudio, por lo que el grupo SAF incluyó a 218 pacientes (109 en cada grupo). Dos pacientes tratados con DPB/F no tenían datos posteriores a la situación inicial y fueron excluidos del grupo de análisis con ITT.

Cuatro pacientes del grupo DPB/F y 10 del grupo BUD/F también fueron excluidos del análisis PP debido a un grave incumplimiento del protocolo. Teniendo en cuenta la pequeña diferencia entre la cantidad de pacientes de las poblaciones ITT y PP (tabla 2), sólo se presentan los resultados de la población ITT.

Los datos iniciales (tabla 1) de los dos grupos eran similares en lo que respecta a demografía, función pulmonar, síntomas y tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de asma. Los dos grupos tenían una gravedad asmática inicial parecida y no existían diferencias entre los grupos en la dosis media de ICS.

El cumplimiento terapéutico de los pacientes fue similar en ambos grupos, con un porcentaje medio de administración del fármaco de 96,8±3,2% y 95,6±7,8% en los grupos DPB/F y BUD/F respectivamente.

EFICACIA

Función pulmonar

Con respecto al resultado inicial (el FEM anterior a la dosis matutina durante las últimas dos semanas de tratamiento), la diferencia entre las LSM ajustadas del grupo DPB/F (338,3 l/min) y el grupo BUD/F (337,8 l/min) fue de 0,49 l/min. El IC unilateral del 97,5% de esta diferencia fue -11,97, que estaba dentro del límite predeterminado de -20 l/min, lo que indica que DPB/F era no inferior a BUD/F. Además, el IC bilateral del 95% de la diferencia entre las LSM fue -11,97–12,95.

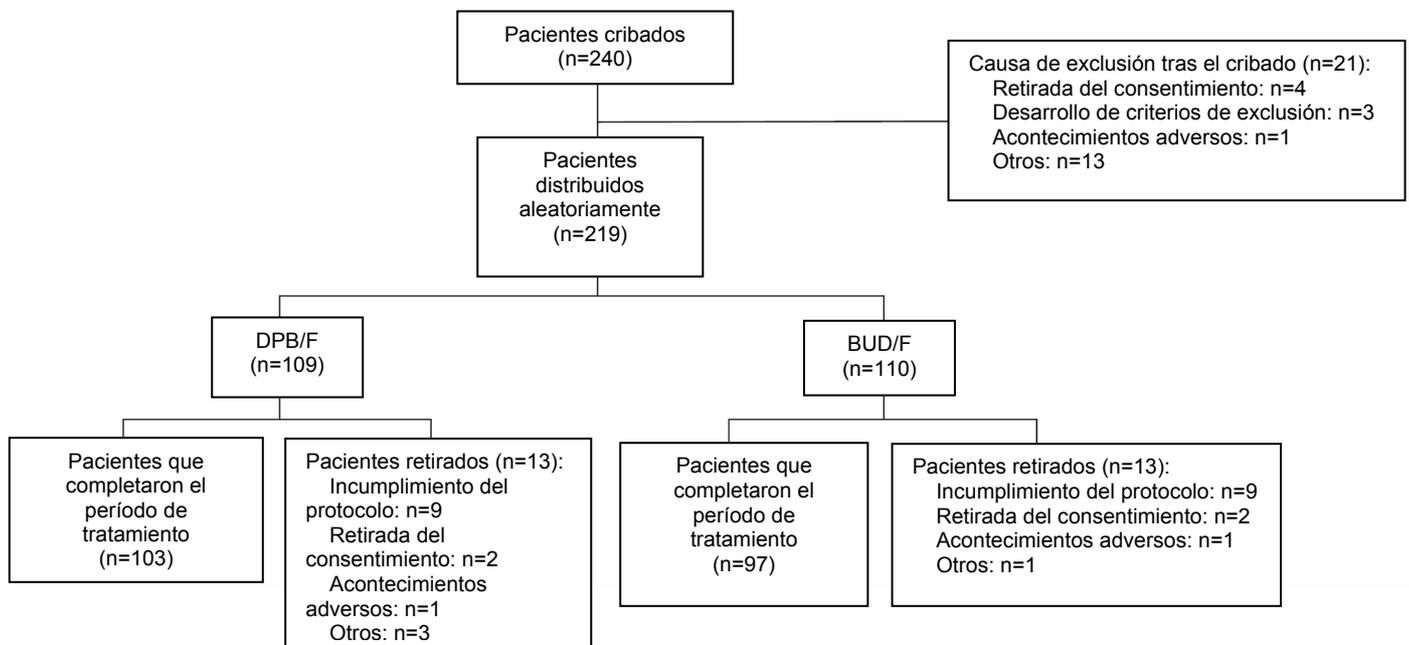


FIGURA 1. Diagrama de flujo que representa la participación de los pacientes. DPB/F: beclometasona/formoterol; BUD/F: budesonida/formoterol.

TABLA 1 Características iniciales de los dos grupos

	DPB/F [#]	BUD/F
Hombres	45 (42,1)	46 (42,2)
Mujeres	62 (57,9)	63 (57,8)
Edad años	43,4±12,3	46,0±11,1
Peso kg	72,2±12,9	75,6±16,3
Altura cm	168,8±9,6	168,7±9,8
Alergias	69 (64,5)	70 (64,2)
Dosis de ICS en µg equivalente a DPB	787,9±257,2	808,0±262,7
Tiempo desde el primer diagnóstico años	11,8±9,5	12,4±10,4
% VEMS prev	70,5±10,7	69,3±9,7
VEMS l	2,30±0,71	2,21±0,64
Alteración del % VEMS en prueba de reversibilidad	23,6±10,1	26,5±12,1
FEM matutino l/min	308,9±106,6	305,2±100,0
FEM nocturno l/min	317,5±112,1	315,0±98,5

Los datos se presentan como n (%) y media±DE. DPB/F: beclometasona/formoterol; BUD/F: budesonida/formoterol; ICS: corticosteroides inhalados; VEMS: volumen espiratorio máximo en un segundo; % prev: % previsto; FEM: flujo espiratorio máximo. Los valores p no se consideraron significativos entre los grupos en ninguna de las comparaciones. [#]: dos pacientes tratados con DPB/F no tenían datos posteriores a la situación inicial y fueron excluidos de la población con intención de tratar.

Al compararlos con la situación inicial, ambos grupos mostraron notables e importantes mejoras en el FEM matutino; los aumentos medios desde la situación inicial hasta la valoración final fueron de 29,43±52,8 l/min (IC 95%: 19,31–39,54) y 28,63±43,4 l/min (20,39–36,87) en los grupos DPB/F y BUD/F respectivamente (fig. 2). Del mismo modo, no se observó ninguna diferencia notable entre los grupos en el FEM nocturno al término del tratamiento y se reveló un importante aumento en ambos grupos en comparación con la situación inicial. La medias de las mejorías en las últimas dos semanas fueron de 27,50±53,35 l/min y 27,43±39,39 l/min en los grupos DPB/F y BUD/F respectivamente (IC del 95% para la diferencia entre las LSM: -12,26–11,94). El VEMS diurno medido por los pacientes de ambos grupos mostró un aumento significativo comparado con la situación inicial, sin diferencias notables entre los grupos al término del tratamiento.

Los resultados de las PFP registrados en las visitas al centro (VEMS, CVM, FEM y FME_{50%}) se muestran en la tabla 3 y en la figura 3. Se observaron mejoras significativas a nivel estadístico con respecto a la situación inicial en ambos grupos a partir de la segunda semana en todos los parámetros de la función pulmonar, sin diferencias significativas entre los grupos al término del tratamiento.

Síntomas

Los síntomas clínicos descendieron notablemente con respecto a la situación inicial en ambos grupos a partir de las dos primeras semanas, del mismo modo que el uso diario de salbutamol de acción rápida, sin diferencias importantes entre los grupos al término del tratamiento.

TABLA 2 Poblaciones para análisis

	DPB/F	BUD/F
Distribución aleatoria	n=109	n=110
SAF	n=109	n=109 Un paciente no presentó pruebas de haber tomado el fármaco (aleatorizado y retirado inmediatamente, la ficha diario no estaba cumplimentada).
ITT	n=107 Dos pacientes no poseían datos posteriores a la situación inicial para la variable de eficacia primaria.	n=109
m-ITT	n=107	n=109
PP	n=103: 4 pacientes excluidos Dos pacientes debido a un incremento >20% en el FEM en la segunda visita con respecto a la primera visita En dos pacientes se produjo un intervalo >5 días entre las dos últimas visitas. Un paciente no tomó salbutamol durante >5 días en el período de preinclusión	n=99: 10 pacientes excluidos Cuatro pacientes debido a un incremento >20% en el FEM en la segunda visita con respecto a la primera visita Tres pacientes por incumplimiento terapéutico de la medicación en estudio Dos pacientes no tomaron salbutamol durante >5 días en el período de preinclusión Un paciente a causa de diferencias notables y no fiables entre las pruebas de función pulmonar, es decir, VEMS y FEM, controladas diariamente por los pacientes y medidas en los centros de salud Un paciente debido a exposición al fármaco en estudio <2 semanas

DPB/F: beclometasona/formoterol; BUD/F: budesonida/formoterol; SAF: población segura; ITT: población con intención de tratar; m-ITT: ITT modificada; PP: población por protocolo; FEM: flujo espiratorio máximo; VEMS: volumen espiratorio máximo en un segundo. Los pacientes pueden presentar más de un motivo para ser excluidos.

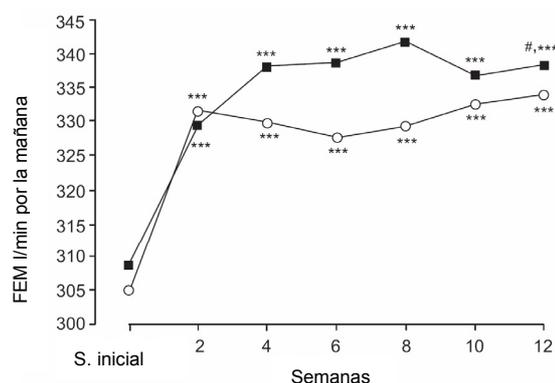


FIGURA 2. Media del flujo espiratorio máximo (FEM) matutino medido diariamente por los pacientes en los dos grupos.

■: beclometasona/formoterol; ○: budesonida/formoterol.

*: p=no significativo entre los tratamientos. ***: p<0,001 comparado con la situación inicial.

La media de los descensos de los índices de síntomas diurnos desde la situación inicial hasta la valoración final (semanas 11–12) fue de $-0,93 \pm 0,78$ U y $-0,86 \pm 0,86$ U en los grupos DPB/F y BUD/F respectivamente ($p < 0,001$ comparado con la situación inicial). La media de los cambios en los índices de síntomas nocturnos desde la situación inicial hasta el final del tratamiento fue de $-0,73 \pm 0,75$ U y $-0,66 \pm 0,84$ U en los grupos DPB/F y BUD/F respectivamente ($p < 0,001$ comparado con la situación inicial). El uso diario de medicación de acción rápida disminuyó notablemente, de $2,16 \pm 1,15$ inhalaciones al día en la última semana de preinclusión a $0,76 \pm 0,92$ inhalaciones al día en las últimas dos semanas de tratamiento en el grupo DPB/F, y de $2,28 \pm 1,50$ a $0,87 \pm 1,04$ inhalaciones al día en el grupo BUD/F.

La figura 4 presenta la media de porcentajes de días sin síntomas y de días sin necesidad de salbutamol de acción rápida durante todo el período de tratamiento. Como se puede observar, no existen diferencias significativas entre los dos grupos, aunque ambos grupos logran una importancia estadística al comparar los datos con la situación inicial ($p < 0,001$).

Exacerbaciones

29 pacientes sufrieron exacerbaciones asmáticas, 17 (15,9%) del grupo DPB/F y 12 (11,0%) del grupo BUD/F. No se produjeron exacerbaciones graves y únicamente se notificaron exacerbaciones moderadas que necesitaron una dosis de corticosteroides orales en dos pacientes de cada grupo. La proporción de días de exacerbación con respecto a días de exposición fue de $0,013 \pm 0,04$ en el grupo DPB/F y de $0,023 \pm 0,11$ en el grupo BUD/F ($p = 0,38$), es decir, no difirió estadísticamente. El periodo (mediana (intervalo)) hasta la primera exacerbación fue de 29 (1–77) días en el grupo DPB/F y de 24 (1–69) días en el grupo BUD/F ($p = 0,342$ entre los grupos en la estimación de Kaplan–Meier sobre las curvas de supervivencia).

Tolerabilidad

No se observaron diferencias notables entre los dos grupos del tratamiento, como se señala en la tabla 4. 15 (13,8%) pacientes del grupo DPB/F y 18 (16,5%) del grupo BUD/F ($p =$ no significativo) notificaron acontecimientos adversos, pero ninguno se clasificó como grave. Sólo un paciente del grupo BUD/F abandonó el estudio por dolor de garganta, palpitaciones y temblores en las manos.

No se observaron alteraciones en la tensión arterial en ninguno de los grupos durante el período del estudio. Se advirtió un pequeño, pero significativo aumento de la frecuencia cardíaca en la tercera visita sólo en el grupo BUD/F ($1,67 \pm 6,71$ lpm; IC 95%: 0,39–2,95). No se observaron otros cambios significativos en ninguno de los grupos. Ninguno de los grupos notificó alteraciones en el ECG o prolongación del intervalo QTc.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se compararon los efectos del nuevo inhalador presurizado con válvula dosificadora con la combinación DPB/F con los efectos del inhalador de polvo seco Turbuhaler® con BUD/F en pacientes con asma moderada o grave durante un período de tres meses. Los resultados del estudio indicaron que el inhalador presurizado con válvula dosificadora con DPB/F 400/24 $\mu\text{g}/\text{día}$ era tan eficaz como BUD/F 800/24 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el FEM matutino de las últimas dos semanas del período de tratamiento.

TABLA 3

Pruebas de función pulmonar en los dos grupos medidas en las visitas al centro[#]

Mediciones	Grupo	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Valor p
VEMS I	DPB/F	0,26±0,38	0,29±0,46	0,33±0,49	0,28±0,47	0,354
	BUD/F	0,33±0,41	0,37±0,44	0,40±0,44	0,33±0,44	
CVM I	DPB/F	0,23±0,47	0,27±0,53	0,33±0,54	0,26±0,52	0,557
	BUD/F	0,26±0,49	0,31±0,53	0,34±0,52	0,21±0,52	
FEM l/min	DPB/F	52,29±72,81	59,99±74,03	63,66±74,28	56,04±72,97	0,806
	BUD/F	55,71±74,35	57,47±71,25	64,36±75,94	53,16±77,29	
FME _{50%} l/s	DPB/F	0,42±0,66	0,43±0,71	0,48±0,84	0,43±0,82	0,512
	BUD/F	0,48±0,69	0,53±0,75	0,63±0,86	0,50±0,80	

Los datos se presentan como media±DE, a menos que se indique lo contrario. VEMS: volumen espiratorio máximo en un segundo; CVM: capacidad vital máxima; FEM: flujo espiratorio máximo; FME_{50%}: flujo mesoespiratorio al 50% de la capacidad vital; DPB/F: beclometasona/formoterol; BUD/F: budesonida/formoterol. Los valores p se refieren a la comparación entre los grupos en los valores finales (semana 12, última visita). #: media de los cambios desde la situación inicial (población con intención de tratar).

Estos resultados quedaron confirmados también por medio de las otras variables evaluadas sobre la función pulmonar y la eficacia clínica.

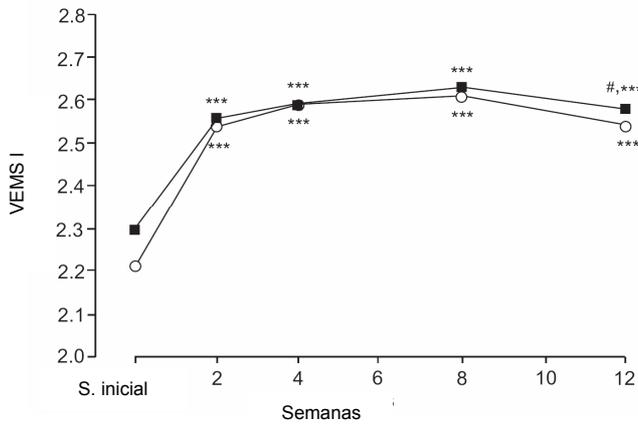


FIGURA 3. Volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) medido en el consultorio en los dos grupos. ■: beclometasona/formoterol; ○: budesonida/formoterol. #: p=no significativo entre los tratamientos. ***: p<0,001 comparado con la situación inicial.

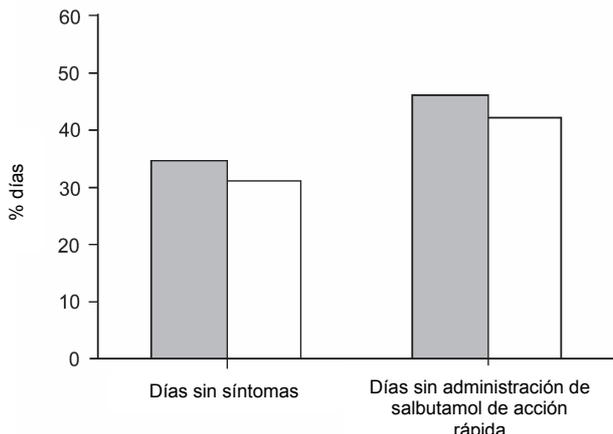


FIGURA 4. Porcentaje de días sin síntomas y de días sin administración de salbutamol de acción rápida en la fase de tratamiento. ■: beclometasona/formoterol; □: budesonida/formoterol. p=no significativo en las comparaciones entre grupos.

Los dos grupos del tratamiento coincidían perfectamente en lo que respecta a la gravedad del asma y los valores iniciales de todos los criterios de valoración evaluados. La población de ambos grupos del tratamiento tenía posibilidades reales de mejorar desde la situación inicial hasta la valoración final, como se demostró mediante el incremento de la función pulmonar durante el transcurso del estudio, que indicó una equivalencia real entre los dos tratamientos en estudio. Además, se confirma que la equivalencia no se debía a la falta de eficacia de ambos tratamientos o al potencial máximo de función pulmonar presente antes de la administración de los fármacos [26]. Los incrementos obtenidos en ambos grupos en la variable de eficacia primaria resultaron importantes estadística y clínicamente y respaldaron, de esta forma, el hecho de que el presente estudio tenía la posibilidad de detectar cualquier diferencia entre los grupos.

Los resultados de los demás parámetros de la función pulmonar, registrados por los pacientes dos veces al día o medidos en las visitas, indicaron aumentos comparables en ambos grupos, sin observar diferencias notables entre los tratamientos. También se observaron mejoras comparables en los dos grupos en la valoración de los síntomas clínicos y en el uso de salbutamol de acción rápida, con una disminución considerable desde la situación inicial y sin diferencias entre los grupos. Asimismo, no se halló ninguna diferencia en los índices de exacerbaciones asmáticas ni en el período hasta la primera exacerbación. Sin embargo, no fue posible tratar el índice de exacerbación como criterio de evaluación principal en el presente estudio, puesto que el tiempo de exposición era limitado y se necesitan más pacientes para detectar posibles diferencias entre los tratamientos.

Los dos tratamientos de combinación mostraron unas características de tolerabilidad similares. Durante los tres meses de estudio, la nueva combinación DPB/F se toleró igual de bien, como mínimo, que la combinación habitual que contiene BUD, un ICS que presenta baja acción sistémica [27]. El agravamiento del asma y las infecciones del tracto respiratorio superior/inferior fueron los acontecimientos más comunes, debido posiblemente a afecciones estacionales más que a la tolerabilidad farmacológica, como apunta la similar frecuencia observada en los dos grupos. No se notificó ninguna muestra de efectos nocivos en el ECG ni ninguna prolongación del intervalo QTc, un posible efecto cardiovascular de los fármacos beta₂-adrenérgicos [28].

El cumplimiento terapéutico de los pacientes y la función pulmonar a largo plazo se benefician del tratamiento con un único inhalador con LABA e ICS [3, 29]. Este régimen terapéutico permite al paciente percibir el alivio sintomático que proporciona el LABA, hecho que favorece el cumplimiento terapéutico, a la par que recibe una dosis de mantenimiento de ICS que actúa sobre la inflamación crónica de las vías respiratorias, mejorando así el control de la enfermedad. Además, el uso de combinaciones fijas reduce los gastos directos e indirectos de tratamiento si se compara con la administración de los mismos fármacos a través de distintos inhaladores [9]. Teniendo en cuenta las ventajas basadas en la evidencia, ofrecidas por la administración combinada de LABA/ICS, la nueva combinación de DPB/F es una alternativa válida para el tratamiento del asma. En vista de que la administración de DPB mediante inhalador presurizado con válvula dosificadora es un ICS consolidado que se usa en todo el mundo, la disponibilidad de una nueva combinación de DPB/F también puede permitir a los pacientes que no controlen adecuadamente sus síntomas asmáticos con ICS en monoterapia seguir utilizando el mismo dispositivo con la misma técnica de inhalación y la misma molécula.

Aunque la dosis nominal diaria de DPB que se empleó en el presente estudio era dos veces inferior a la dosis diaria de eficacia equivalente de BUD presente en la combinación BUD/F, no puede afirmarse que el DPB extrafino sea el doble de potente que la BUD, ya que no se estableció la dosis mínima necesaria para lograr controlar el asma.

Igualmente, la diferencia de la dosis de corticosteroides entre los dos grupos del tratamiento no implica una diferencia en la exposición sistémica, ya que ésta depende no sólo de la dosis

indicada, sino también de la cantidad de fármaco que llega a los pulmones y de las propiedades farmacocinéticas de los dos corticosteroides. Estudios anteriores indicaron que la dosis en partículas finas de BUD, es decir, la cantidad de fármaco que se supone que llega a las vías respiratorias inferiores después de una inhalación de polvo seco con una combinación de 200/6 µg BUD/F, es de 46,0 µg [30], mientras que la dosis en partículas finas de DPB tras una inhalación de 100/6 µg DPB/F extrafino es de 34,5 µg [31].

TABLA 4

Acontecimientos adversos observados en >2% de los pacientes, cifras y porcentajes en la población analizados para garantizar la seguridad

Acontecimiento adverso	DPB/F	BUD/F
Sujetos n	109	109
Agravamiento del asma	16 (14,7)	12 (11,0)
Infeción del tracto respiratorio	6 (5,5)	7 (6,4)
Bronquitis	7 (6,4)	5 (4,6)
Rinofaringitis	2 (1,8)	5 (4,6)
Infeción por herpes simple	3 (2,8)	1 (0,9)
Temblor	1 (0,9)	3 (2,8)

Los datos se presentan como n (%), a menos que se indique lo contrario. DPB/F: beclometasona/formoterol; BUD/F: budesonida/formoterol.

A modo de conclusión, el presente estudio es el primero que compara la eficacia y la seguridad de un nuevo inhalador presurizado con válvula dosificadora que contiene la combinación DPB/F con una combinación estándar de BUD/F en pacientes con asma moderado o grave cuyos síntomas no se controlaban adecuadamente con ICS en monoterapia. Los resultados han demostrado que las dos combinaciones probadas produjeron beneficios equivalentes en la función pulmonar y en los síntomas clínicos, y condujeron a un notable descenso del uso de fármacos de acción rápida. Además, no se observaron diferencias destacables entre los grupos en cuanto a índices de exacerbación del asma y/o la necesidad de terapia preventiva adicional.

El presente estudio demuestra que el nuevo inhalador presurizado con válvula dosificadora que contiene la combinación beclometasona/formoterol es una alternativa válida para el tratamiento del asma.

AGRADECIMIENTOS

Los miembros del grupo de estudio ICAT SY son: J. Zarkovic (Ambulance for Paediatrics and Pulmonology, Wien, Austria); K. Buczyłko (Centrum Alergologii, Lodz, Polonia); I. Grzelewska-Rzymowska (Uniwersytet Medyczny, Lodz, Polonia); B. Łukasiewicz-Swierczyn'ska (Nzoz "Medex" Poradnia Alergologiczna, Bielsko-Biala, Polonia); B. Panaszek (Nzoz Lekarze Specjalisci, Wroclaw, Polonia); W. Piotrowski (Prywatny Gabinet Lekarski, Lodz, Polonia); M. Stobiecki (Centrum Usług Medycznych, Krakow, Polonia); Y. Feschenko (Pulmonology Dept, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, Institute of Physiology and Pulmonology Academy of Medical Sciences, Kiev, Ucrania); N. Gorovenko (Dept of Medical Genetics, Clinical

Immunology and Allergology, Kiev Medical Academy of Post-diploma Education, Kiev, Ucrania), L. Yashyna (Dept of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, Institute of Physiology and Pulmonology Academy of Medical Sciences, Kiev, Ucrania), T. Pertseva (Internal Medicine Dept, Dnepropetrovsk State Medical Academy, City Clinical Hospital, Dnepropetrovsk, Ucrania), J. Semidotskaya (Pulmonological and Allergological Dept, Kharkov Regional Clinical Hospital, Kharkov, Ucrania), y V. Vyacheslavovich Yefimov (Pulmonology Dept, Institute of Therapy, Ukrainian Academy of Medical Science, Kharkiv, Ucrania).

REFERENCIAS

- 1 Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02-3659 January 1995, updated 2003. Bethesda, NHLBI, 2003.
- 2 Bateman ED, Bantje TA, Joao Gomes M, *et al.* Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2: 275–281.
- 3 Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, *et al.* Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123:1480–1487.
- 4 Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
- 5 Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250 microg bd) Diskus *versus* formoterol (12 microg bd) and budesonide (800 microg bd) given concurrently (both *via* Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2002; 96: 851–861.
- 6 Tal A, Simon G, Vermeulen JH, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler *versus* inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 342–350.
- 7 Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93: 876–884.
- 8 Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered *via* combination Diskus inhaler: as effective as when given *via* separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6: 45–51.
- 9 Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, *et al.* One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97: 702–708.
- 10 Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Beclomethasone dipropionate. A reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis. *Drugs* 1984; 28: 99–126.
- 11 Fireman P, Prenner BM, Vincken W, Demedts M, Mol SJ, Cohen RM. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate

- extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:557–565.
- 12** Pedersen S, Warner J, Wahn U, *et al.* Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109: e92.
- 13** Van Schayck CP, Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. *Int J Clin Pract* 2004; 58:678–688.
- 14** Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 463–477.
- 15** Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 44–50.
- 16** Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 208–229.
- 17** Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, *et al.* Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44–51.
- 18** Sutherland ER, Martin RJ. Distal lung inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 119–124.
- 19** Vignola AM, Riccobono L, Profita M, *et al.* Effects of low doses of inhaled fluticasone propionate on inflammation and remodelling in persistent-mild asthma. *Allergy* 2005; 60: 1511–1517.
- 20** Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 149–160.
- 21** Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346–1353.
- 22** Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209–1226.
- 23** Bousquet J. Introduction. Modulite: simplifying the changeover. *Respir Med* 2002; 96: Suppl. D, S1–S2.
- 24** Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5–40.
- 25** Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313: 36–39.
- 26** Ebbutt AF, Frith L. Practical issues in equivalence trials. *Stat Med* 1998; 17: 1691–1701.
- 27** O’Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879–886.
- 28** Rabe KF. Formoterol in clinical practice--safety issues. *Respir Med* 2001; 95: Suppl. B, S21–S25.
- 29** Lotvall J. Combination therapy in asthma--fixed or variable dosing in different patients? *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1711–1727.
- 30** Tarsin WY, Pearson SB, Assi KH, Chrystyn H. Emitted dose estimates from Seretide Diskus and Symbicort Turbuhaler following inhalation by severe asthmatics. *Int J Pharm* 2006; 316: 131–137.
- 31** Lewis D, Brambilla G, Church T. BDP and formoterol association within a combination HFA solution MDI. *Respir Drug Delivery* 2006; 3: 939–942.