

B2 agonistas de acción prolongada: controversias recientes

Patricia Díaz Amor MD PhD
Prof Asociada Facultad de Medicina
Universidad de Chile (Chile)

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

B2 agonistas de larga acción

- Porque indicarlos
- Cuando indicarlos
- Hay diferencias entre B2 agonistas
- Que ventajas ofrecen
- Que desventajas presentan

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

¿Porque indicar B2 agonistas de acción proplongada?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Efecto comparativo entre B2 de acción corta y B2 acción prolongada

B2 acción corta

- Acción broncodilatadora
- Uso cada 4-6 horas
- Menor adhesión al tratamiento
- Menor costo unitario

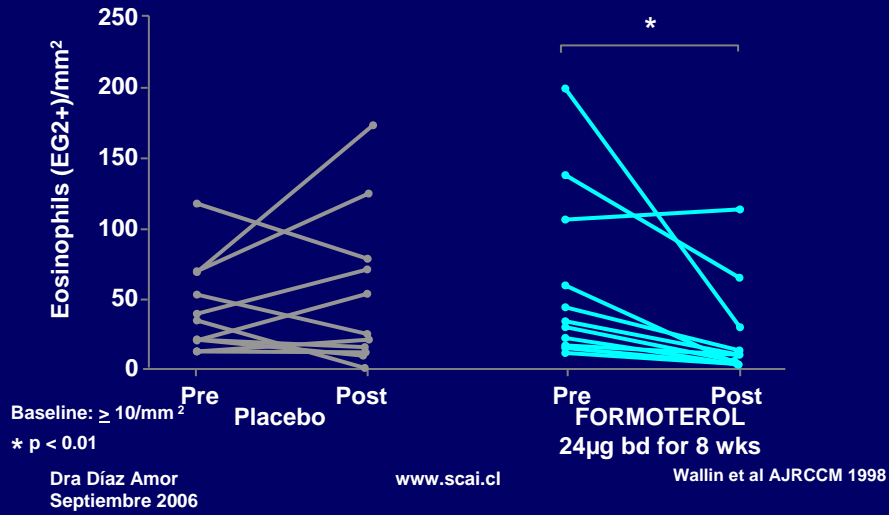
B2 acción prolongada

- Acción broncodilatadora + acción **anti-inflamatoria**
- Uso cada 12 horas
- Buena adhesión al tratamiento
- Mayor costo unitario

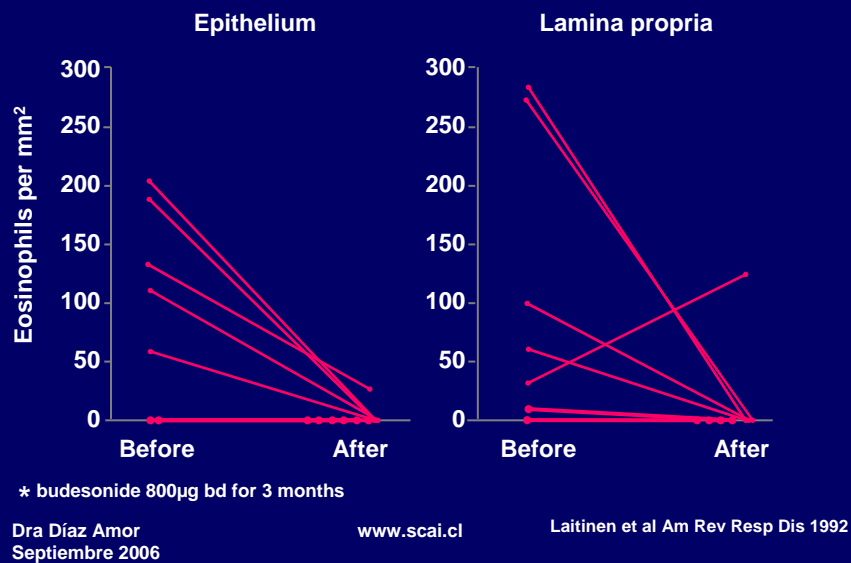
Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

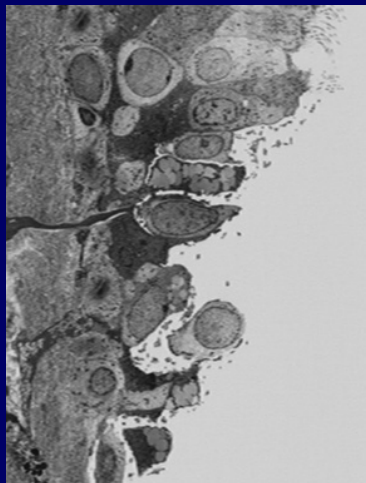
Effect of formoterol on submucosal eosinophils



Effect of inhaled budesonide* on airway eosinophils



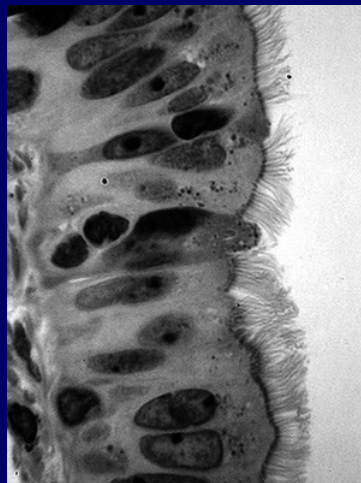
Reparación del epitelio despues de tratamiento esteroidal



Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

Antes

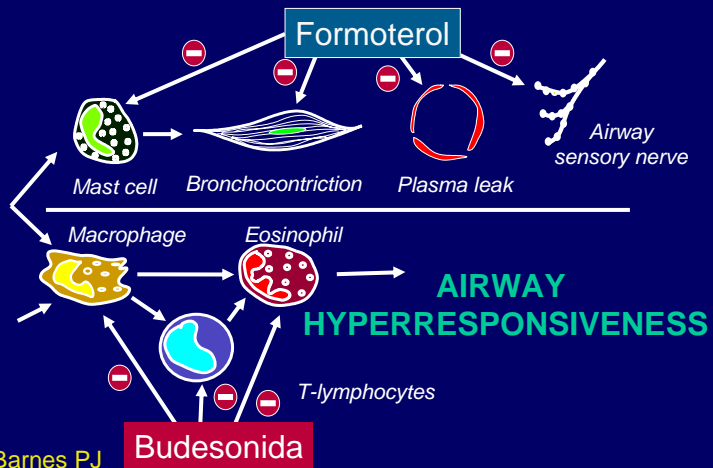
www.scai.cl



Despues

P Jeffery

Formoterol / budesonida actuan a diferentes niveles.



Adaptado de Barnes PJ

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

¿Cuándo indicar un broncodilatador B2 de acción prolongada?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Las guías internacionales basadas en evidencia sobre manejo de asma en niños y adultos recomiendan **que cuando el tratamiento con esteroide inhalatorio no logra controlar el asma** agregar un agonista B2 de acción prolongada (LABA)

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

¿Cual es la evidencia?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Long-acting beta-2 agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma

Ni Chroinin M, Greenstone IR et al.

The Cochrane Database of Sistematic Reviews 2005

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Estudios controlados randomizados que comparan uso de corticoides mas B2 de acción prolongada versus corticoides solos.

Identificaron 595 citaciones y 26 cumplieron las condiciones (formoterol 17 y salmeterol 14)

La adición de B2:

- disminuyó el riesgo de exacerbación 19%
- aumentó el VEF 1 en forma significativa
- disminuyó los síntomas y uso de B2 de rescate
- los eventos adversos y la pérdida de pacientes fue similar

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Added salmeterol versus higher- dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid

Greening et al Lancet 1994; 344:219

Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling the dose of inhaled steroids

Woolcock A et al Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1481

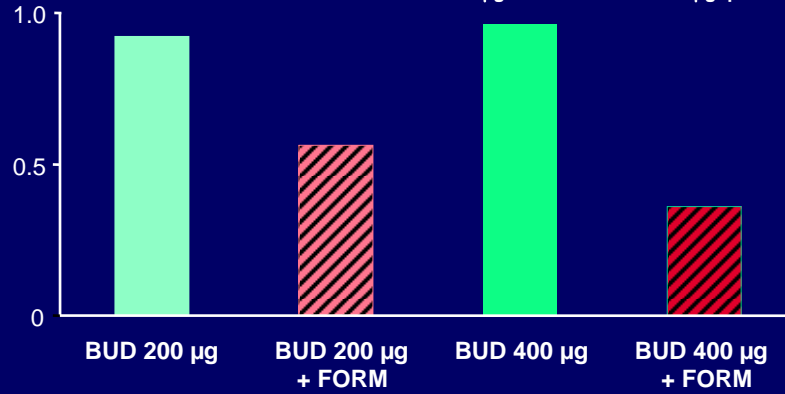
Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Formoterol reduces severe exacerbations more effectively than a higher dose of budesonide in patients with mild to moderate asthma

Exacerbations/patient/year

Increasing BUD: $p=0.069$
 Adding FORM: $p<0.001$
 BUD 200 μg + FORM vs BUD 400 μg : $p<0.001$



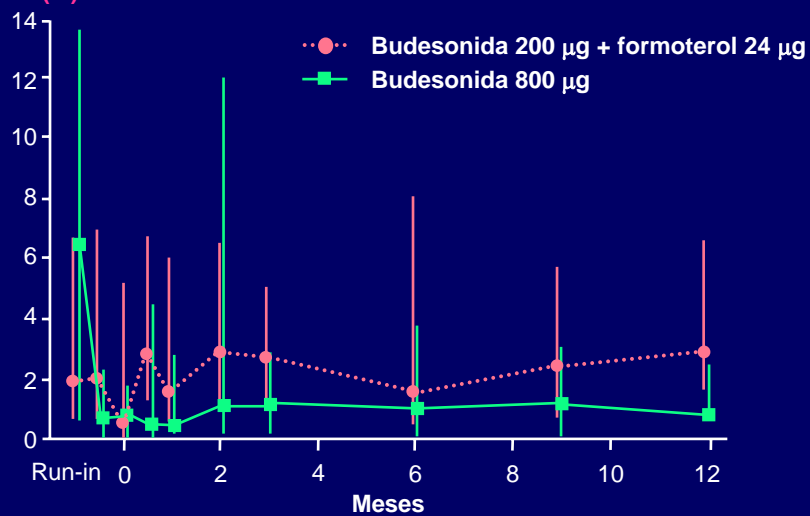
Dra Díaz Amor
 Septiembre 2006

www.scai.cl

O'Byrne PM, et al (2001)

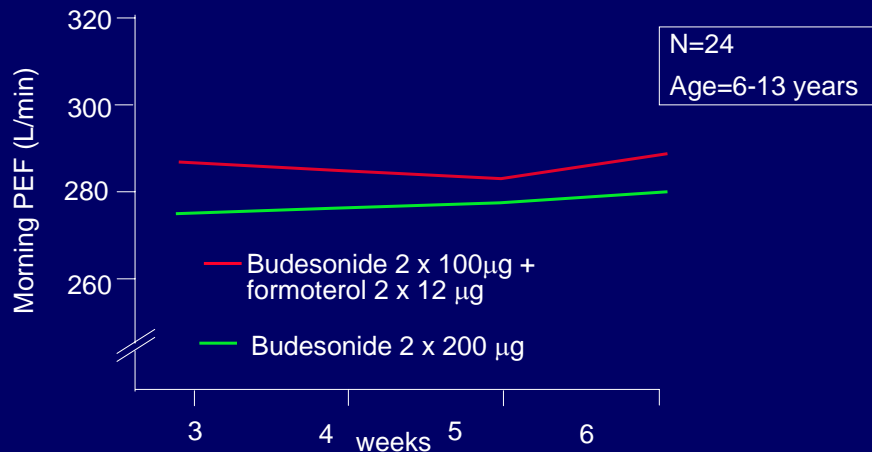
Dosis baja de budesonida +formoterol controla la inflamación de forma tan efectiva como dosis alta de budesonide sola

Eosinófilos (%)



Kips JC, et al (2000)

Halving the dose of budesonide and adding formoterol results in no loss of asthma control in children



Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Heuck C, et al. Arch Dis Child 2000;83:334-9

Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? (GOAL)

Fluticasona + Salmeterol es mejor que Fluticasona sola en:

- disminuir exacerbaciones
- uso de corticoides orales
- hospitalizaciones o visitas a urgencia
- aumento de VEF1 matinal
- mejor calidad de vida según cuestionario

Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-44

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Combination of inhaled long-acting beta2-agonist and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma

Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct 19;(4):CD005533

El primer objetivo fue estudiar la frecuencia de una o mas exacerbaciones de asma que requieren esteroides orales.

La terapia combinada controla mejor :

- los síntomas,
- la función pulmonar (FEV1)
- uso de terapia de rescate (B2 acción corta)

No hubo diferencias en frecuencia de exacerbaciones con ambas terapias

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

-Sheffer AL, SilvermanM, Woolcock AJ, Díaz PV, Lindberg B, Lindmark B. Long-term safety once-daily budesonide in patients with early-onset mild persistent asthma: results of Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) study

Ann Allergy Asthma Immunol 94: 48-54;2005

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Reacciones adversas sistémicas y locales

- Función del eje Hipotalamo-Hipófisis-Suprarrenal
- Efecto sobre el crecimiento en niños
- Efecto sobre el metabolismo óseo
- Cataratas, hipertensión intraocular
- Alteraciones de la piel
- Reacciones alérgicas
- Susceptibilidad a infecciones
- Síntomas Psiquiátricos
- Malformaciones congénitas
- Infecciones tracto respiratorio alto

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

BUDESONIDA A **DOSIS BAJA**
ES SEGURA DE USAR EN
NIÑOS

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

¿Hay diferencias entre B2 agonistas de larga duración?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

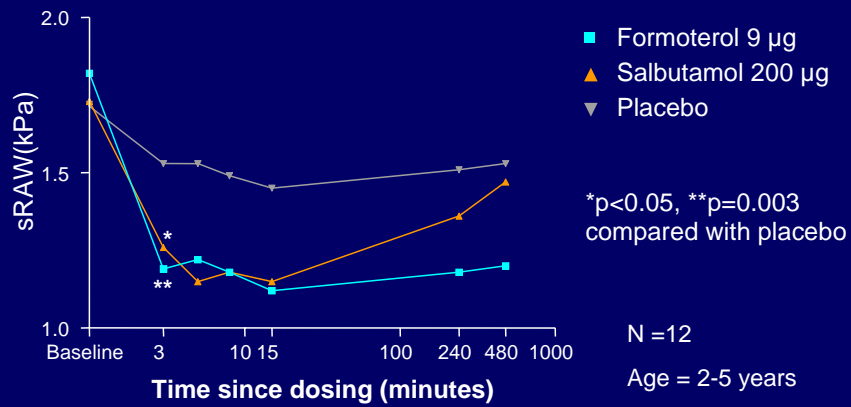
www.scai.cl

VENTAJAS DEL FOLMOTEROL

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

The onset of action of formoterol is as fast as that of salbutamol in children

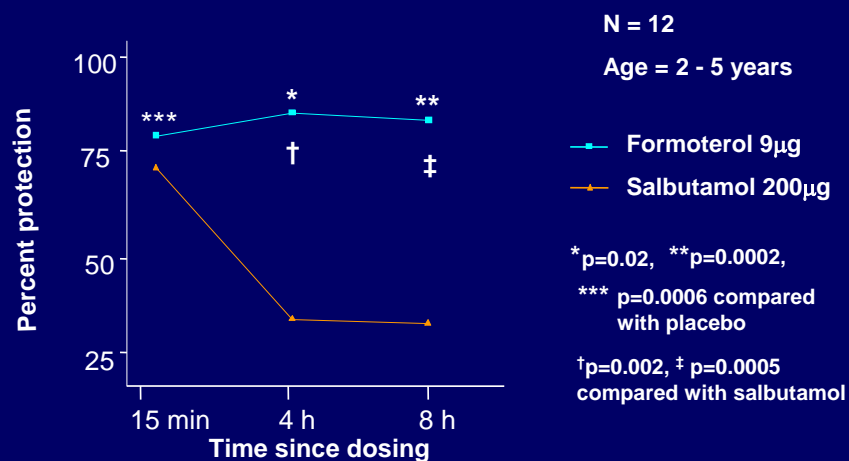


Nielsen K, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 256–9

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Formoterol provides rapid and sustained bronchodilation against cold-air challenge for ≥8 h in children

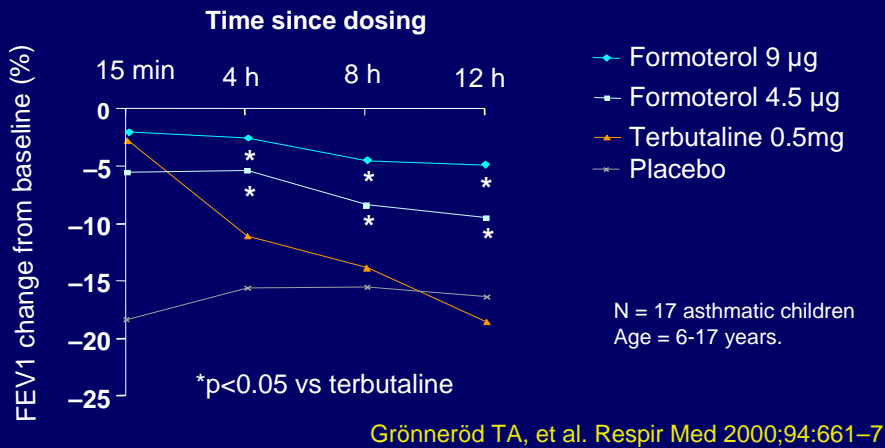


Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Nielsen K, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:256–9

Formoterol gives better protection than terbutaline against repeated exercise challenge in children and adolescents



Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

“Asma es una enfermedad crónica y además es dinámica, cambia en el tiempo, el plan de tratamiento debe acomodarse a la variabilidad entre cada paciente como también a la variabilidad individual de cada paciente en el tiempo.”

“Un aspecto esencial de cualquier plan de tratamiento es monitorizar el efecto del tratamiento (incluyendo síntomas y estudio de función pulmonar), adaptando el tratamiento a la variabilidad del asma.”

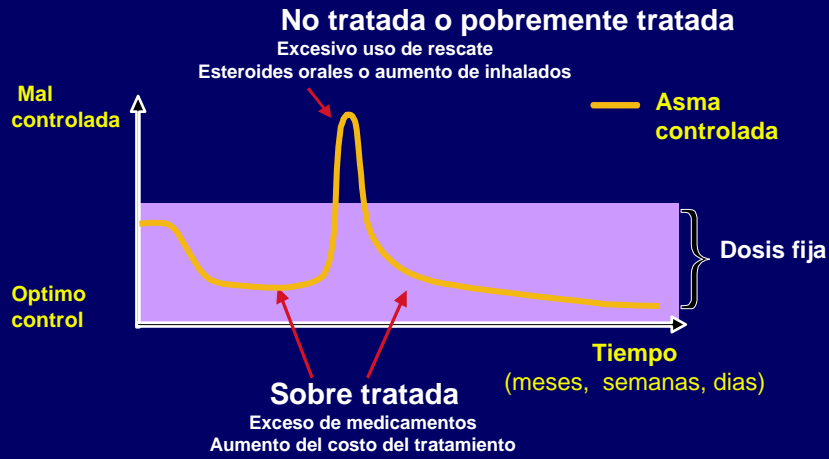
Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

GINA Guidelines, 2002

El asma bronquial es una enfermedad variable

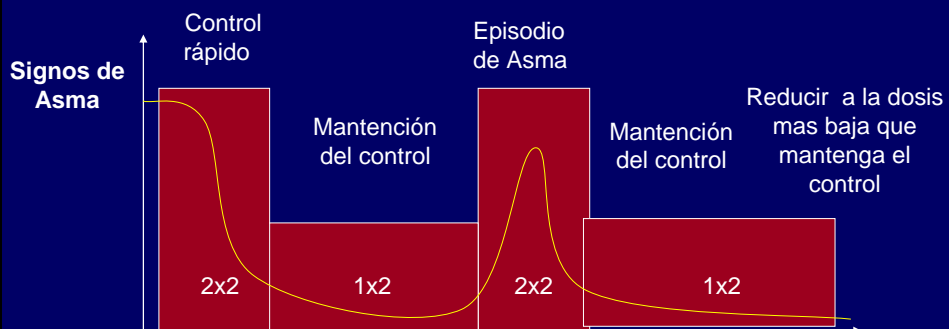
Tratamiento con dosis fija resulta en periodos de mal control como periodos de sobretatamiento



Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

La asociación de Budesonida + Formoterol permite aumentar y disminuir la dosis de medicamentos de acuerdo a las necesidades de cada niño



Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma

P O'Byrne H Bisgaard et al Am J Respi Crit Care Med 2005
171:129-135

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Budesonide/Formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma

Rabe KF et al Chest 2006; 129:246

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Conclusiones

- No hubo efectos adversos adicionales relacionados con el mayor uso de Bud/Form
- No hubo abuso de Bud/Form como medicamento de rescate. El 50% de los días se usó 1 inhalación más (80ug) de Bud
- Bud/Form como mantención y rescate reduce el riesgo y severidad de exacerbaciones de asma, la necesidad de uso de corticoide oral comparado con los regimenes de dosis fija

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Terapia inhalatoria combinada de Formoterol+Budesonida a DOSIS FLEXIBLE

- Acción broncodilatadora rápida
- Acción broncodilatadora prolongada
- Efecto antiinflamatorio sumatorio
- Acción antiinflamatoria dependiente de la dosis
- Ambos medicamentos tienen una correlación dosis-efecto
- Formoterol es seguro incluso a dosis altas

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Desventajas del uso de broncodilatador B2 de acción prolongada

¿Se produce exacerbaciones mas severa
de asma con el uso prolongado?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Serevent nationwide surveillance study:
comparison of salmeterol with
salbutamol in asthmatic patients who
require regular bronchodilator treatment

Castle W et al BMJ 1993; 306:1043

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma

McIvor et al Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:924

13 asmáticos > 1500ug ICS, la dosis se redujo gradualmente hasta el desarrollo de exacerbación (síntomas y/o caída de PEF, doble ciego salmeterol-placebo.

Salmeterol permitió reducir en un 87% el corticoide vs 69% placebo antes de producirse la exacerbación.

Eosinófilos en secreción aumentaron 3 semanas antes de la exacerbación, alcanzando 20% vs 9% con Salmeterol y con Pl, sin caída de VEF1.

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

The Salmeterol multicenter asthma research trial (SMART)

Nelson H et al Chest 2006; 129: 15

Comparar el efecto de salmeterol vs placebo, adicionado al tratamiento habitual (?)

26.355 > 12 años en 6.163 centros en EEUU

Única visita en que se reclutaba y se entregaba salmeterol o placebo para 28 semanas. Control por teléfono cada 4 semanas.

13 vs 3 pacientes que reciben salmeterol vs placebo fallecen. Ninguno recibía ICS en el grupo de salmeterol. Sólo el 47 % estaba en tratamiento con ICS.

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

FDA

[Http://fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm](http://fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm)

- LABA no debe ser usado como primera línea de tratamiento. Se debería agregar sólo si otros medicamentos no controlan el asma , incluyendo el uso de dosis baja o media de corticosteroide.
- No dejar abruptamente el tratamiento con LABA
- No usar LABA en caso de “sibilancias” que empeoran
- LABA no sirve en sibilancias súbitas, debe usar B2 de acción corta

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Conclusión

- El tratamiento de primera línea en asma persistente es el Corticoide inhalatorio
- El uso de B2 de acción prolongada debe ser en concomitancia con un corticoide. Nunca usarlo sólo.
- No hay evidencia clara que el uso habitual de los B2 de acción prolongada permitan que las exacerbaciones en el asma sean de mayor severidad.
- Por el contrario hay evidencia que disminuyen las exacerbaciones

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl

Preguntas por contestar

- Salmeterol y Formoterol tienen igual efecto?
- Falta información en niños
- Se produce una desensibilización o tolerancia?
- Sensibilidad de los receptores B2 es ¿genético?
- ¿Depende de la severidad del asma, duración , tratamiento previo?
- Dosis de corticoide que no logra controlar el asma ¿cuál es la dosis en niños?

Dra Díaz Amor
Septiembre 2006

www.scai.cl