

# El tratamiento de rescate de pacientes con asma moderada o severa con la combinación de salbutamol y budesonida en dosis fijas redujo las crisis severas en comparación con el salbutamol a demanda

Rescue treatment of patients with moderate or severe asthma with with a combination of salbutamol and budesonide in fixed doses reduced severe attacks compared to salbutamol on demand

## Comentado de:

Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. *N Engl J Med.* 2022 Jun 2;386(22):2071-2083. doi: 10.1056/NEJMoa2203163. PMID: 35569035<sup>1</sup>

## Objetivo

Evaluar la eficacia y la seguridad del uso de la combinación salbutamol y budesonida a demanda vs. salbutamol a demanda, en pacientes con asma moderada o severa.

## Diseño y lugar

Ensayo clínico multinacional denominado MANDALA, de fase 3, aleatorizado, con grupos paralelos, guiado por eventos, realizado en centros médicos de América del Norte, América del Sur, Europa y Sudáfrica.

## Pacientes

Fueron incluidos los pacientes de cuatro años de edad o mayores que tuvieron al menos una crisis grave de asma en los 12 meses previos. La crisis grave fue definida como el deterioro clínico del asma o la reaparición de al menos uno de los siguientes eventos: tres o más días consecutivos de uso de corticoides sistémicos para aliviar los síntomas, la consulta a servicio de emergencias de menos de 24 horas de duración con indicación de corticoides sistémicos o la hospitalización por 24 horas o más a causa de la crisis. Otros criterios adicionales de inclusión fueron: volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de 40 a 90 % del predicho, reversibilidad del VEF<sub>1</sub> de al menos 12 %, puntaje de 1,5 o más en el cuestionario *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5) en la segunda visita médica.

Fueron excluidos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras enfermedades respiratorias, quienes hubieran usado corticoides sistémicos tres meses antes de iniciado el estudio y aquellos que recibieron tratamiento con agen-

tes biológicos durante tres meses (cinco vidas medias) antes de iniciado el estudio. Los pacientes utilizaron la medicación de mantenimiento, pero no medicaciones de rescate, durante su participación en el estudio.

## Intervención

Fueron reclutados 3.132 pacientes. Los adultos y adolescentes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir una combinación fija de salbutamol 180 ug y budesonida 160 ug (S180-B160), una combinación fija de salbutamol 180 ug y budesonida 80 ug (S180-B80) o salbutamol 180 ug (S180). Los niños de 4 a 14 años fueron aleatorizados al grupo con dosis más baja de corticoides. Los pacientes fueron instruidos para utilizar la medicación asignada en forma de rescate, a demanda, o incluso en forma previa a realizar ejercicio. Aquellos pacientes que tuvieron más de cuatro crisis severas —o más de dos en tres meses— fueron evaluados para discontinuar la medicación del estudio.

## Medición de resultados principales

El desenlace principal fue el riesgo de crisis asmática severa y los secundarios, la tasa anual de crisis severas y la media anual de dosis de corticoides sistémicos. El análisis fue realizado por intención de tratar.

## Resultados principales

El uso de S180-B160 como terapia de rescate redujo el riesgo de exacerbaciones graves de asma en 26 % en comparación con el salbutamol solo. La Tabla 1 describe los resultados principales.

La adherencia fue similar en los tres grupos. Sólo 39 pacientes (1,2 %) debieron modificar el tratamiento de mantenimiento durante el desarrollo del estudio.

La presentación de eventos adversos fue similar en los tres grupos. Los más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea e infecciones respiratorias altas.

**Tabla 1.** Efectos del uso de la combinación de salbutamol y budesonida en dosis fija a demanda frente a salbutamol solo a demanda en los pacientes con asma moderada o severa. Notas: B80: budesonida 80 ug; B160: budesonida 160 ug; HR: hazard ratio o cociente de riesgos; IC: intervalo de confianza; p5: percentilo 5; p95: percentilo 95; S180: salbutamol 180 ug.

Desenlaces	Adultos y adolescentes, S180-B160	Adultos y adolescentes, S180	Adultos, adolescentes y niños, S180-B80	Adultos, adolescentes y niños, S180
Crisis de asma severa, HR (IC 95 %; p-valor)	0,74 (0,62 a 0,89; 0,001)		0,84 (0,71 a 1,0; 0,052)	
Tasa anualizada de crisis severas (IC 95 %)	0,43 (0,33 a 0,58)	0,58 (0,44 a 0,77)	0,43 (0,33 a 0,58)	0,58 (0,44 a 0,77)
Exposición a corticoides sistémicos, media, mg/año (p5-p95)	0,0 (0,0 a 459)	0,0 (0,0 a 484)	0,0 (0,0 a 459)	0,0 (0,0 a 484)

## Conclusiones

En pacientes con asma moderada o severa no controlada, el riesgo de crisis asmática severa fue menor con el uso a demanda de la combinación de salbutamol 180 ug y budesonida 160 ug, en comparación con el uso a demanda de salbutamol. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

combinación de salbutamol 180 ug y budesonida 80 ug frente al salbutamol solo.

**Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores:** Estudio financiado por el laboratorio Avillion. Los autores niegan conflictos de interés.

## Comentario

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia<sup>2</sup> aunque también afecta a la población adulta. Durante las crisis, los agonistas  $\beta_2$  de acción corta como el salbutamol fueron históricamente los fármacos utilizados con mayor frecuencia, tanto en adultos como en niños. Sin embargo, en los últimos años, desde la actualización del año 2020 de la Iniciativa Global por el Asma (GINA, por sus iniciales en inglés)<sup>3</sup>, se ha comenzado a reemplazar el uso de estos fármacos por una combinación de glucocorticoides y broncodilatadores como parte del tratamiento de rescate.

El presente estudio<sup>1</sup> demostró que el uso a demanda de la combinación de salbutamol y corticoides a altas dosis, como medicación de rescate durante las crisis asmáticas, disminuye el riesgo de crisis severas en pacientes con asma moderada o severa comparado con el uso de salbutamol solo, sin aumentar los efectos adversos. Aunque la dirección del efecto fue similar con el uso de corticoides a bajas dosis, su magnitud fue menor y no alcanzó la significancia estadística. Sin embargo, debido a que todos los pacientes del estudio habían tenido al menos una exacerbación en el año anterior, no está clara la generalizabilidad de los resultados a pacientes sin exacerbaciones recientes.

Una reciente actualización de la guía de práctica clínica del Programa Nacional para la Educación y la Prevención del Asma (NAEPP, por sus iniciales en inglés)<sup>4</sup> de los EE.UU. reportó una reducción del 32% en el riesgo de exacerbaciones con combinaciones de  $\beta_2$  de acción prolongada —como el formoterol— y glucocorticoides —como budesonida o beclometasona—, hallazgo similar a la reducción del 26% informada por el estudio resumido<sup>1</sup> aunque de mayor costo. Esta estrategia permitiría utilizar combinaciones similares de drogas para mantenimiento y para rescate, simplificando el manejo de esta patología.

En la actualidad, la combinación utilizada en el estudio (salbutamol y budesonida) es una opción válida como tratamiento de las crisis asmáticas, en consonancia con las últimas recomendaciones. Sin embargo, en Argentina no existe esta combinación farmacológica al día de la fecha, lo que implica que deberían utilizarse dos inhaladores para aplicar esta estrategia terapéutica.

### Conclusiones de la comentadora

Los hallazgos de este estudio son de gran relevancia porque las exacerbaciones del asma tienen un considerable impacto en la calidad de vida de los pacientes y pueden provocar daños a largo plazo. Es necesario seguir investigando combinaciones que permitan resolver las crisis asmáticas a un costo accesible e idealmente, que puedan ser utilizadas como tratamiento de mantenimiento para simplificar la terapéutica de una patología tan prevalente.

**María Emilia Esposito** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. mariaemilia.esposito@hospitalitaliano.org.ar ]

Esposito ME. El tratamiento de rescate de pacientes con asma moderada o severa con la combinación de salbutamol y budesonida en dosis fijas redujo las crisis severas en comparación con el salbutamol a demanda. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(4):e007096. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V27I1.7096>. Comentado de: Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. *N Engl J Med.* 2022 Jun 2;386(22):2071-2083. doi: 10.1056/NEJMoa2203163. PMID: 35569035

## Referencias

1. Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(22):2071-2083.
2. Pellegrini-Belinchón J, Ortega-Casanueva C, and SDAM. Nuevo abordaje en el tratamiento del niño con asma. *Pediatría Integral.* 2021;25(2):67-75. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/nuevo-abordaje-en-el-tratamiento-del-nino-con-asma/>.
3. Global Initiative for asthma (GINA);. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
4. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), et al. Focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1217-1270.

