

EL COMPRIMID

ÍNDEX

01. Editorial
02. Quan és adequat utilitzar per a l'asma i l'MPOC les combinacions de B2 adrenèrgics de durada llarga i corticoides inhalats?

COMITÈ 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 IMATGE



“Mai no permetis que els peus vagin per davant de les sabates”.

Proverbi escocès.

EDITORIAL

LA PROMOCIÓ DE MEDICAMENTS: A CAVALL ENTRE EL MÀRQUETING I LA INFORMACIÓ

És innegable que el darrer segle han millorat les condicions de vida de la humanitat gràcies al descobriment de nombrosos medicaments, com ara els antibiòtics, els corticoides o els anestèsics. Encara que el desenvolupament d'un fàrmac és un procés llarg i molt costós, a ningú no li escapa que s'inverteix més del doble en la promoció comercial posterior d'aquell que en el descobriment i la investigació. Conseqüentment, allò que semblava guiar l'autorització dels medicaments —**la medicina basada en l'evidència**— ha quedat antequat en favor d'una nova tendència, **la medicina basada en el màrqueting**, de manera que l'èxit de vendes dels nous productes depèn gairebé del tot d'una intensa tasca de promoció.

La presència dels comercials de les empreses farmacèutiques a les portes d'hospitals i centres de salut és una imatge quotidiana. Congressos, actes formatius, viatges, regals, relacions personals... Com influeixen en la tasca dels professionals de la salut? En un estudi americà es reflecteix que el 61% dels metges considera nul·la la influència de la indústria en la pràctica clínica d'ells mateixos; però quan se'ls demana sobre la influència en altres metges del seu entorn, la xifra es redueix al 10%, curiosament. Això contribueix al fet que, sovint, els perfils de prescripció siguin manifestament millorables.

Necessitam una comunitat mèdica i farmacèutica amb capacitat d'anàlisi crítica i amb interès per contrastar la veracitat de la informació promocional de la indústria, que sovint proporciona una visió distorsionada dels resultats de la investigació científica i camufla els efectes no desitjables. Les administracions públiques fan tímids intents per contrarestar aquesta font d'informació esbiaixada i no objectiva, per exemple amb la publicació de butlletins farmacoterapèutics com *El Comprimido*. No obstant això, aquestes iniciatives són clarament insuficients i s'han de completar amb un suport decidit a la formació continuada dels professionals sanitaris en farmacoteràpia i amb l'elaboració de recomanacions basades en l'evidència. Només així podrem tenir la seguretat d'estar treballant amb informació fiable i de qualitat.

Beatriz Calderón Hernanz, en nom del Comitè Editorial

QUAN ÉS ADEQUAT UTILITZAR PER A L'ASMA I L'MPOC LES COMBINACIONS DE $\beta 2$ ADRENÈRGICS DE DURADA LLARGA I CORTICOIDES INHALATS?

L'asma i la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) són dos dels problemes respiratoris de més transcendència actualment, ja que presenten una morbimortalitat alta i, com a conseqüència, generen un important consum de recursos assistencials i econòmics. Són la causa del 20-25% de les consultes que atenen els metges de família, del 40-45% de les que es duen a terme a pneumologia i del 12%, aproximadament, dels ingressos hospitalaris.¹

L'asma, en concret, afecta el 6-8% de la població espanyola i fins al 10-12% dels adolescents i infants. A molts pacients amb asma no se'ls ha diagnosticat la malaltia; per tant, no n'estan tractats. I dels pacients als quals s'ha diagnosticat correctament, només el 60% és tractat de la manera adequada.¹

D'altra banda, l'MPOC és la primera causa de mort evitable a Espanya. La deshabitació del consum de tabac és la mesura més eficaç per prevenir-la i frenar-ne la progressió. S'estima que a Espanya la prevalença està al voltant del 10% de les persones entre 40 i 80 anys. Segons els criteris GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) en el 56,4% dels casos és lleu, en el 38,3% és moderada, en el 4,6% és greu i en el 0,5% és molt greu. Tanmateix, només un de cada quatre casos ha estat diagnosticat, i amb major probabilitat si el pacient presenta la fase avançada de la malaltia.^{2,3}

En ambdues patologies, la teràpia inhalada és la base del tractament farmacològic. En els darreres anys s'han comercialitzat nous medicaments per al tractament d'aquestes malalties, entre els quals les combinacions amb dosis fixes de $\beta 2$ adrenèrgics de durada llarga (en endavant, BALD) i corticoides inhalats (en endavant, CI). Atesa la transcendència de la utilització d'aquests medicaments en el tractament de l'asma i de l'MPOC, s'ha duit a terme aquesta revisió amb l'objectiu d'avaluar en quins casos n'està justificat l'ús segons l'evidència científica disponible.

1. TRACTAMENT INHALAT PER A L'ASMA

L'objectiu principal del tractament de l'asma és aconseguir controlar la malaltia tan aviat com sigui possible i mantenir-ne el control durant el temps, a més de prevenir-ne les exacerbacions i l'obstrucció crònica del flux aeri i reduir la mortalitat. Per aconseguir-ho es recomana seguir una estratègia global, basada no només en un tractament farmacològic correcte sinó també en el control ambiental, en el tractament de les comorbiditats i en una educació sanitària adequada.

El tractament farmacològic de l'asma s'ha d'aplicar de manera escalonada (vegeu la taula 1) dependent de la gravetat de la malaltia, pujant un esglaó si és necessari i baixant-ne un quan el control és adequat (vegeu la taula 2). Per al tractament de les crisis s'utilitzen els $\beta 2$ adrenèrgics de durada curta (en endavant, BACD) a demanda i, com a tractament de fons per al control a llarg termini, els CI, que són d'elecció en el tractament de l'asma persistent perquè tenen una relació entre el benefici i el risc superior a les alternatives terapèutiques. Han demostrat ser els medicaments més eficaços per controlar els símptomes i la funció pulmonar i per reduir el risc de patir exacerbacions, i no s'han trobat diferències d'eficàcia entre si en dosis equipotents^{4,5} (vegeu la taula 3).

Taula 1. Esglaons terapèutics per al tractament de l'asma en els adults.

	GINA 2009		SING 2011/ BTS 2011		GINA 2010	
	<i>Esglaó 1</i>	<i>BACD</i>	<i>Esglaó 1</i>	<i>BACD</i>	<i>Esglaó 1</i>	<i>BACD</i>
Asma lleu intermitent						
Asma persistent lleu	Elecció: CI en dosis baixes		Elecció: CI en dosis baixes-mitjanes (dosi de CI apropiada per a la gravetat de la malalta)		Elecció: CI en dosis baixes	
	Altres opcions: antagonistes de receptors dels leucotriens (ARLT)				(CI més eficaços en el tractament de l'asma persistent)	
	<i>Medicació de rescat, a demanda: BACD</i>					
Asma persistent moderada	<i>Esglaó 3</i>		<i>Esglaó 3</i>		<i>Esglaó 3</i>	
	Elecció: CI en dosis baixes + BALD		Elecció: CI en dosis baixes-mitjanes + BALD		Elecció: CI en dosis baixes + BALD	
	Altres opcions:		- Si la resposta és bona, continuar amb els BALD		Alternatives:	
	- CI en dosis mitjanes - CI en dosis baixes + ARLT		- Si hi ha benefici però no un bon control, continuar amb els BALD i augmentar la dosi de CI a 800 mcg/dia de beclometasona (o equivalent)		- CI en dosis mitjanes - CI en dosis baixes + ARLT - CI en dosis baixes + teofil·lina	
	<i>Medicació de rescat: BACD</i>		- Si no respon als BALD, interrompre'n l'administració i augmentar la dosi de CI a 800 mcg/dia de beclometasona (o equivalent); si el control continua essent inadequat, administrar ARLT o teofil·lines			
	<i>Esglaó 4</i>					
	Elecció: CI en dosis mitjanes + BALD					
	Altres opcions: CI en dosis mitjanes + ARLT					
	<i>Medicació de rescat, a demanda: BACD</i>					
Asma persistent greu	<i>Esglaó 5</i>		<i>Esglaó 4</i>		<i>Esglaó 4</i>	
	Elecció: CI en dosis altes + BALD		Si no hi ha control en l'esglaó 3, considerar el següent:		Elecció: CI en dosis mitjanes o altes + BALD	
	S'hi poden afegir ARLT i/o teofil·lina i/o omalizumab		- Augmentar la dosi de CI fins a 2.000 mcg/dia de beclometasona (o equivalent)		Una altra medicació de control alternativa: ARLT o teofil·lina	
			- Afegir-hi ARLT - Afegir-hi teofil·lina - Afegir-hi B2 adrenèrgics orals			
	<i>Medicació de rescat, a demanda: BACD</i>					
	<i>Esglaó 6</i>		<i>Esglaó 5</i>		<i>Esglaó 5</i>	
	Considerar afegir-hi corticoides orals		Si no hi ha control en l'esglaó 4:		Afegir a l'etapa anterior corticoides orals (dosis mínimes) o omalizumab	
			- Afegir-hi corticoides orals (dosis mínimes) - Considerar altres tractaments a fi de minimitzar l'ús de corticoides orals			
	<i>Medicació de rescat, a demanda: BACD</i>					

Taula 2. Classificació del control de l'asma en adults (GEMMA 2009).⁶

	Ben controlada (quan es compleixen totes les condicions següents)	Parcialment controlada (resultats en qualsevol mesura efectuada en qualsevol setmana)	Mal controlada
Síntomes	Cap o ≤ 2 dies/setmana	>2 dies/setmana	3 o més característiques d'asma parcialment controlada
Limitació de les activitats	Cap	Qualsevol	
Síntomes nocturns / despertades	Cap	Qualsevol	
Necessitat de medicació de rescat (BACD)	Cap o ≤ 2 dies/setmana	> 2 dies/setmana	
Funció pulmonar – FEV1	> 80% del valor teòric	< 80% del valor teòric	
Qüestionaris de símptomes – ACT – ACQ	≥ 20 ≤ 0,75	16-19 ≥ 1,5	≤ 15 no aplicable
Exacerbacions	Cap	≥ 1 l'any	≥ 1 en qualsevol setmana

FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon. ACT: test de control de l'asma. ACQ: qüestionari de control de l'asma.

Taula 3. Dosis diàries equipotents dels corticoides inhalats.⁶

Fàrmac	Dosi baixa (mcg/dia)	Dosi mitjana (mcg/dia)	Dosi alta (mcg/dia)
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

Les guies actuals espanyoles (GEMMA 2009)⁶ i internacionals (SIGN_ BTS 2011,⁷ NICE 2008,⁵ GINA 2010⁸) sobre l'asma recomanen els CI en dosis baixes^{6,8} o mitjanes^{5,7} com a primera opció per al tractament de l'asma persistent lleu o moderada, respectivament. En adults, adolescents (≥ 12 anys)⁶ i infants (>5 anys)⁷ que no es controlen amb dosis baixes^{6,8,9} o mitjanes^{5,7,9} de CI en monoteràpia, les guies recomanen afegir als CI un BALD (salmeterol o formoterol) com a tractament adjuvant (vegeu la taula 2).

És important recordar que abans de canviar el tractament i afegir-hi un nou fàrmac s'ha de revisar si l'adherència és bona i si la tècnica d'inhalació s'aplica correctament. També s'ha d'indagar l'exposició als possibles factors desencadenants de les crisis.

En els pacients amb asma, els BALD no s'han d'utilitzar mai en monoteràpia i s'han d'emprar sempre de manera concomitant amb els CI. Afegir un BALD al tractament amb CI disminueix els símptomes, millora la funció pulmonar i redueix les exacerbacions i la utilització de la medicació de rescat. Aquest abordatge en el tractament de l'asma pot ser més favorable que augmentar la dosi de CI, encara que es recomana fer una valoració individualitzada del balanç entre el risc i el benefici amb cada una de les estratègies.

Tot i que les principals guies clíniques per al tractament de l'asma estableixen clarament que els BALD només s'han d'utilitzar afegits als CI i en pacients que prèviament no han estat controlats amb dosis baixes-mitjanes de corticoides, les dades d'estudis observacionals mostren que és molt freqüent iniciar tractaments amb una combinació de BALD i CI sense haver tractat prèviament els pacients amb CI únicament.¹⁰ Potser el desenvolupament recent dels inhaladors combinats i la percepció que el tractament combinat és més eficaç han afavorit que, en la pràctica i en contra de les recomanacions, en els casos de pacients amb asma persistent lleu-moderada els clínics s'inclinin per tractar-los amb una combinació abans d'hora, sense valorar la resposta prèvia dels pacients als CI.

ASSOCIACIONS DE BALD I CI: EL PAPER DELS BALD EN EL TRACTAMENT DE L'ASMA

Per establir el paper de les associacions de BALD i CI en el tractament de l'asma, és important saber quins pacients se'n poden beneficiar i els riscos a què s'exposen.

Beneficis

Recentment s'han publicat diverses revisions que comparen el resultat d'afegir un BALD al tractament amb CI en els casos d'adults amb asma persistent amb el tractament amb CI en monoteràpia; a més, analitzen el possible benefici dels BALD en pacients que no havien estat tractats prèviament amb CI.

En la guia NICE es va analitzar l'any 2008 l'eficàcia i la seguretat de les combinacions fixes de BALD i CI amb relació als CI en monoteràpia. Quan ambdós règims es varen comparar emprant dosis similars de CI, es varen observar millores significatives a favor de les combinacions en la funció pulmonar, en els símptomes de l'asma i en l'ús de la medicació de rescat. Però no es va trobar cap benefici per a les combinacions pel que fa a la reducció de les exacerbacions. Tanmateix, quan les combinacions es varen comparar amb dosis altes de CI en monoteràpia, es va trobar que l'addició de BALD al tractament amb CI millorava de manera estadísticament significativa les exacerbacions asmàtiques.

L'any 2009 es va publicar un informe de l'Agència Canadenca de Medicaments i Tecnologies de la Salut (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) en el qual es va avaluar el tractament combinat de BALD i CI en els casos d'adults amb asma persistent. L'informe va incloure una metanàlisi que va evidenciar que emprar combinacions de BALD i CI pot tenir un benefici clínic superior a la utilització de dosis similars de CI en monoteràpia en la millora del flux expiratori màxim matutí i vespertí, ja que incrementa el nombre de dies sense símptomes i els dies amb control òptim. El NNT per prevenir una exacerbació va ser de 19 (IC del 95%, 13 a 38). Tanmateix, l'eficàcia de tractar aquests pacients amb una combinació és equivalent a tractar-los amb dosis altes de CI (en la millora del flux expiratori màxim vespertí, FEV1, reducció de l'ús de salbutamol de rescat i millora de la qualitat de vida). La metanàlisi no va demostrar diferències entre les dife-

rents combinacions. D'altra banda, l'anàlisi entre el cost i l'efectivitat suggereix que com més tard s'introdueix un BALD en el tractament de l'asma més eficient resulta l'estratègia.

En una revisió sistemàtica de la Cochrane publicada l'any 2009 es va analitzar el benefici de tractar amb una combinació de BALD i CI els casos de pacients asmàtics simptomàtics que no havien estat tractats prèviament amb CI. Els autors conclouen que iniciar el tractament amb CI va ser més eficaç que iniciar-lo amb la combinació de BALD i CI; concretament, va reduir aproximadament un 25% el risc de patir exacerbacions que requerien tractament amb corticoides orals.

En resum: el tractament de l'asma s'ha d'iniciar amb CI, ja que no és aconsellable iniciar-lo directament amb una associació de BALD i CI. Afegir un BALD al CI quan la resposta no sigui satisfactòria ha demostrat un benefici superior a l'ús de dosis similars de CI en monoteràpia i un benefici semblant a utilitzar dosis altes de CI.

Riscs

Les dosis baixes o mitjanes de CI són raonablement segures, per la qual cosa es recomana administrar la dosi mínima necessària per tractar la malaltia i obtenir-ne una bona resposta. Utilitzar dosis altes aporta molt poc benefici addicional, però suposa exposar els pacients a un risc innecessari de més efectes adversos locals (candidiasi orofaríngia i disfonia) i sistèmics (supressió suprarenal, descens de la densitat mineral òssia, cataractes i glaucoma).⁶ A diferència del que succeeix quan s'utilitzen en pacients amb MPOC, en el tractament de l'asma no hi ha evidència que incrementin el risc d'infeccions pulmonars.

La seguretat dels BALD (salmeterol, formoterol) en el tractament de l'asma ha estat un tema discutit des que es varen publicar els resultats de l'estudi SMART.¹³ En aquest estudi es va observar un increment del nombre de morts relacionades amb l'asma dels pacients tractats amb salmeterol que no rebien un tractament de base amb CI.¹³ Posteriorment a aquest estudi, es va publicar una metanàlisi de grandària gran en asma (19 EC de BALD; n= 33.826), amb resultats coincidents.¹⁴ En dos revisions Cochrane es va trobar que, en el tractament de pacients amb asma, l'ús de salmeterol¹⁵ i de formoterol¹⁶ comparat amb un placebo podria associar-se amb un risc més gran de patir esdeveniments adversos greus no mortals. No obstant això, en altres dues revisions^{17,18} que es varen dur a terme per comparar la seguretat de les combinacions de salmeterol i formoterol associats a CI amb els CI en monoteràpia no es va observar un augment significatiu dels efectes adversos greus amb l'ús de les combinacions, tot i que els intervals de confiança eren massa amplis per donar els resultats com a bons.

En vista d'aquests resultats, l'AEMPS¹⁹ va emetre l'any 2010 unes recomanacions sobre la utilització dels BALD en el tractament de l'asma, que es resumeixen a continuació: a) s'han d'utilitzar sempre de manera concomitant amb CI; b) s'ha d'iniciar el tractament amb dosis baixes i se n'ha de revisar l'eficàcia abans de decidir incrementar-ne la dosi; c) s'ha de considerar el pas a l'esglaó inferior del tractament quan s'aconsegueixi un control prolongat de la malaltia, i d) no s'han d'indicar per als casos de pacients amb un deteriorament ràpid del quadre clínic.

En resum: la utilització dels BALD s'associa amb l'increment de patir esdeveniments greus en els casos de pacients asmàtics. Aquest risc és molt clar en els casos que no reben tractament de fons amb CI. En els casos que reben un tractament amb CI el risc disminueix, però no hi ha prou evidència per confirmar que desapareix per complet.

Relació entre el benefici i el risc

Tenint en compte els beneficis i els riscos que ofereixen les associacions de BALD i CI en els casos de pacients amb asma, podem afirmar que, per a la majoria dels pacients amb asma persistent, el tractament inicial i únic són els CI i que no és adequat iniciar el tractament directament amb una associació. Els BALD afegits als CI són el tractament d'elecció per als pacients asmàtics que no es controlen amb dosis baixes-mitjanes de CI ja que disminueixen els símptomes, milloren la funció pulmonar i redueixen les exacerbacions i la utilització de la medicació de rescata. Aquest abordatge en el tractament pot ser més favorable que augmentar la dosi de CI.

2. TRACTAMENT INHALAT PER A L'MPOC

La teràpia broncodilatadora inhalada (B2 adrenèrgics i/o antimuscarínics) es considera el centre del control simptomàtic de l'MPOC.^{3,20}

El tractament farmacològic de l'MPOC cerca prevenir i controlar-ne els símptomes, reduir la freqüència i la gravetat de les exacerbacions, millorar l'estat de salut dels pacients i la tolerància d'aquests a l'exercici. La majoria dels estudis indiquen que la medicació disponible actualment no modifica la caiguda de la funció pulmonar a llarg termini, tot i que hi ha evidència limitada que el tractament inhalatori regular podria disminuir-ne el declivi,²¹ encara que amb una significació clínica incerta. L'única mesura que ha demostrat que pot frenar la pèrdua de funció pulmonar a llarg termini és abandonar el consum de tabac.²² Per tant, la farmacoteràpia en els casos d'MPOC s'utilitza principalment per disminuir els símptomes i les complicacions de la malaltia.^{3,20}

El tractament farmacològic ha de ser progressiu i específic per a cada pacient. No depèn només de la gravetat de la limitació del flux aeri o del valor espiromètric, sinó que també cal tenir en compte els símptomes, la freqüència, la gravetat de les exacerbacions i l'estat general de la salut del pacient.^{3,20}

La major part de les guies —com les de 2010 de SEMFyC-SEPAR³ i la GOLD²⁰— recomanen la introducció escalonada dels fàrmacs, administrats per la via inhalatòria. Per controlar els símptomes proposen l'ús a demanda de broncodilatadors d'acció curta (BACD i/o antimuscarínics d'acció curta [AMAC]), que s'ha de mantenir encara que s'introdueixin també altres fàrmacs. Si els símptomes són freqüents o persistents, proposen l'addició de broncodilatadors d'acció llarga (BALD o antimuscarínics d'acció llarga [AMAL]), que en cas necessari poden associar-se (BALD + AMAL) per controlar els símptomes. Si s'hi introdueix un AMAL, se n'ha de retirar l'AMAC. Es recomana l'associació d'un CI en els casos de pacients amb un FEV1 inferior al 50% que tinguin exacerbacions freqüents (p. ex., ≥ 2 l'any o bé 3 en els tres darrers anys) malgrat l'ús dels broncodilatadors d'acció llarga. També s'han d'utilitzar els CI en els casos de pacients en els quals coexisteixi l'asma.^{3,22}

L'actualització de la guia NICE 2010²³ presenta certes variacions respecte d'aquest esquema (vegeu la taula 4), com ara la preferència per la combinació de BALD i CI en detriment de l'associació de dos broncodilatadors d'acció llarga en els casos de pacients no controlats amb BALD únicament, fins i tot si l'FEV1 és superior o igual al 50%, a causa de la major evidència disponible amb relació a l'associació de BALD i AMAL, encara que no hi ha comparacions que revelin quina seria la millor opció de les dues. Si l'FEV1 és inferior al 50%, la guia NICE situa la combinació de BALD i CI en el mateix nivell que un AMAL, previ a l'associació triple de BALD, CI i AMAL, que no ha de ser considerada de rutina, com a teràpia inicial, sinó només quan persisteixen els símptomes malgrat el tractament amb els esglavons terapèutics previs.²³

Taula 4. Tractament inhalador per a l'MPOC: GOLD 2010 i NICE 2010.

MPOC lleu (FEV1 ≥ 80%)	MPOC moderada (50% ≤ FEV1 < 80%)	MPOC greu (30% ≤ FEV1 < 50%)	MPOC molt greu (FEV1 < 30% o < 50% + insuficiència respiratòria crònica)	GOLD
Broncodilatadors d'acció curta a demanda (BACD i/o AMAC)				
Addicionar-hi broncodilatador d'acció llarga (BALD o AMAL) Si és necessari, combinar dos broncodilatadors d'acció llarga (BALD + AMAL)				
Addicionar-hi CI si es donen exacerbacions repetides				
— símptomes i/o exacerbacions +				
FEV1 ≥ 50%		FEV1 < 50%		NICE
Broncodilatadors d'acció curta a demanda		Broncodilatadors d'acció curta a demanda		
BALD o AMAL	BALD + CI (*) BALD + CI + AMAL	BALD + CI (*) o AMAL	BALD + CI + AMAL	

*BALD + AMAL si no es toleren o no es vol emprar els CI. Cal tenir en compte el risc de patir efectes adversos (inclosa la pneumònia no fatal) en els casos de pacients amb MPOC en tractament amb CI.
 NOTA: si s'hi introdueix un AMAL, cal discontinuar l'AMAC.

ASSOCIACIONS DE BALD I CI: EL PAPER DELS CORTICOIDES INHALATS PER AL TRACTAMENT DE L'MPOC

Parlar de l'associació de BALD i CI per al tractament de l'MPOC ens duu directament a plantejar-nos quin és el paper dels CI en aquest cas. Al contrari que esdevé en el tractament de l'asma, els CI no són el tractament de *bons* per a l'MPOC, i per això no estan indicats en monoteràpia. En aquest cas, els broncodilatadors són la base del tractament farmacològic. Per tant, els CI s'haurien d'addicionar únicament als BALD en determinats casos de pacients amb MPOC que es podrien beneficiar del tractament amb aquesta combinació. En aquests casos s'ha de considerar l'ús d'un dispositiu que permeti administrar conjuntament ambdós medicaments.²³

Beneficis

No s'ha demostrat que, a llarg termini, el tractament de l'MPOC amb la combinació de CI i BALD redueixi la mortalitat, comparat amb el tractament amb BALD en monoteràpia. Aquest tractament tampoc no ha demostrat que redueixi significativament el declivi del FEV1, encara que sí que s'ha comprovat que disminueix el risc de patir exacerbacions i alenteix la pèrdua de la qualitat de vida.²⁴⁻²⁷ Segons l'evidència disponible, la superioritat de la combinació s'observa especialment en els pacients amb un FEV1 inferior al 50%,²³ de manera que la combinació no seria eficient en comparació amb els BALD en monoteràpia en tots els pacients amb MPOC, però sí en aquest darrer grup de pacients.^{23,25} Segons una metanàlisi, l'addició de CI als BALD només redueix les exacerbacions en pacients amb un FEV1 inferior o igual al 40%.²⁸

Comparant el tractament de BALD i CI amb el tractament amb AMAL, no hi ha una evidència sòlida a favor de cap d'aquests dos règims terapèutics, ja que ambdós presenten un efecte similar sobre les exacerbacions.^{23,29} No hi ha prou evidència per recomanar l'associació d'AMAL i CI.²³

Riscs

Segons diverses metanàlisis recents, augmenta el risc de patir candidiasi orofaríngia i pneumònia en els pacients tractats amb CI per tractar l'MPOC, tot i que no suposa un augment de la mortalitat. Aquest major risc de complicacions s'evidencia en comparar els CI amb un placebo o BALD i CI vs. BALD o AMAL en monoteràpia.^{26,27,30} S'ha descrit amb dosis moderades (500 mcg) o altes (1.000 mcg) de fluticasona;²⁶ tanmateix, una metanàlisi en la qual el CI analitzat era la budesonida no hi troba relació.³¹ Encara està pendent establir amb claredat si és un efecte dependent de la molècula o un efecte de classe i si, com sembla, el risc augmenta amb la dosi utilitzada.^{22,32} La guia NICE adverteix que aquest risc incrementat de patir candidiasi i pneumònia s'ha de tenir en compte i s'ha de valorar conjuntament amb els pacients.²³

Alguns estudis epidemiològics associen l'ús de CI en dosis altes a un risc més gran de patir fractures³³ o cataractes,³⁴ encara que aquests efectes no s'han detectat en els assaigs clínics duits a terme.²³

Atès que l'ús combinat de BALD i CI no està exempt de riscos, s'hauria d'evitar tant com sigui possible l'ús de CI en pacients en els quals no estiguin justificats (estadis poc avançats de l'MPOC i/o amb freqüència baixa de les exacerbacions).

Relació entre el benefici i el risc

Una metanàlisi quantifica els beneficis i els riscos de l'addició de CI als BALD en els casos d'MPOC greu o molt greu. Amb una reducció al voltant del 20% en el risc de patir exacerbacions i un augment d'1,6 vegades de patir pneumònia i de quatre vegades de patir candidiasi, el tractament combinat implicaria —segons la incidència basal de 0,97 exacerbacions per persona i any de l'estudi TORCH— que s'haurien de tractar sis persones durant un any per evitar una exacerbació, mentre que per cada 35 persones hi hauria un cas addicional de candidiasi oral i per cada 19 hi hauria un cas més de pneumònia.²⁷

Per tant, la relació entre el benefici i el risc d'utilitzar CI és més favorable en els casos de pacients amb MPOC avançada que presenten una major freqüència basal d'exacerbacions: en aquests casos, la reducció absoluta del nombre d'exacerbacions compensa l'augment del risc de patir una pneumònia.

3. BALD I CI COMBINATS EN EL MATEIX DISPOSITIU

El tractament amb BALD i CI es pot administrar d'una manera dissociada (en dispositius diferents) o combinats en el mateix dispositiu. Les combinacions de BALD i CI (salmeterol+fluticasona, formoterol+budesonida i formoterol+beclometasona) comercialitzades a Espanya figuren en la taula 5.

En estudis d'eficàcia sobre l'asma, en els quals generalment es dona un bon compliment terapèutic, no es varen trobar diferències entre administrar BALD i CI combinats en un mateix dispositiu o separatament en dos dispositius diferents.^{5,7} Tampoc no hi ha cap evidència que suggereixi que les combinacions milloren l'adherència al tractament.

En el tractament de l'MPOC, totes les recomanacions incloses en la guia NICE estan dirigides —en els casos de pacients candidats al tractament amb BALD i CI— a administrar la combinació amb un sol dispositiu, ja que tota l'evidència disponible es basa en estudis duits a terme amb associacions en dosi fixes.²³ No s'han trobat estudis comparatius entre els dos monofàrmacs separatament que permetin valorar la conveniència de prioritzar una de les dues alternatives.

Entre els avantatges d'usar associacions en dosis fixes hi ha el fet de poder emprar un únic dispositiu d'inhalació en lloc de dos, la qual cosa podria ser útil per als pacients polimedicats. En la pràctica clínica, utilitzar la combinació garanteix que el BALD no s'administra sense els CI⁷ en els casos de pacients asmàtics i que en els pacients amb MPOC no s'administra el CI sense el BALD.

Tanmateix, l'ús massiu de dispositius combinats en dosis fixes augmenta la possibilitat que els pacients que podrien respondre a la monoteràpia siguin tractats amb una combinació de BALD i CI. Un altre inconvenient és que no permeten manejar els dos fàrmacs separatament, per la qual cosa l'ajust de les dosis és més complicat i s'afavoreix que els pacients es mantinguin en tractament amb dosis d'algun dels fàrmacs més altes de les que probablement serien necessàries per aconseguir un control òptim de la malaltia.^{5,7}

4. CONSUM A LES ILLES BALEARS DE CORTICOIDES I BRONCODILATADORS D'ACCIÓ LLARGA INHALATS

És difícil valorar si les dades de consum dels fàrmacs inhalats a les Illes Balears (vegeu les figures 1 i 2) s'ajusten a una bona pràctica clínica. El sistema d'informació utilitzat no discrimina per diagnòstics, per la qual cosa s'ofereixen conjuntament dades d'inhaladors prescrits tant per a l'asma com per a l'MPOC, els esquemes de tractament dels quals són diferents. Tot i així, en ambdós casos les associacions de BALD i CI estan indicades en les fases relativament avançades de la malaltia, si bé és cert que, almenys pel que fa a l'MPOC, és més probable l'infra diagnòstic en les fases primerenques, en què l'associació està menys indicada.² Queda per a la reflexió el fet que el nombre d'envasos dispensats d'aquestes associacions ha augmentat de manera important en els darrers anys i l'any 2010 ha assolit el 61% del total de fàrmacs inhalats de durada llarga, mentre que el consum de BALD i CI en monoteràpia ha descendit des del 32% del total (2006) fins al 18% (2010).

Figura 1.
Proporció del nombre d'envasos d'inhaladors dispensats durant l'any 2010.

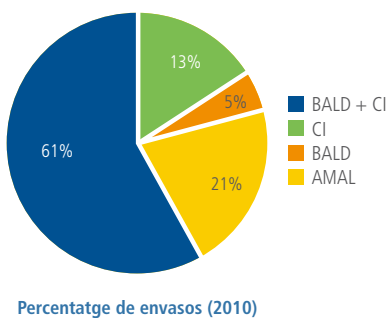
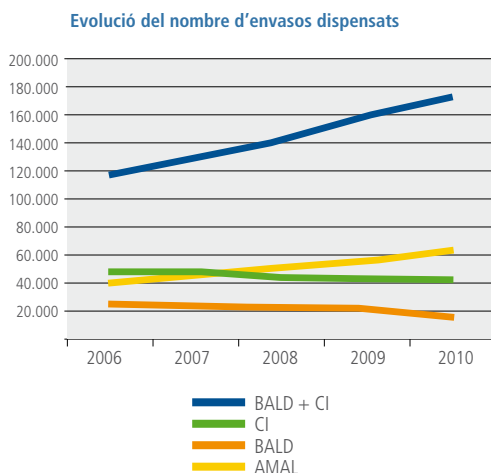


Figura 2.
Evolució anual (2006-2010) del nombre d'envasos d'inhaladors dispensats.



Font de les dades per a les figures: gestor de la prestació farmacèutica del Servei de Salut de les Illes Balears GAIA-IB. Total d'envasos dispensats amb càrrec al sistema nacional de salut a les Illes Balears.

5. CONCLUSIONS

Les principals guies clíniques de control i tractament de l'asma que hem consultat reflecteixen clarament que, per a la majoria dels casos d'asma persistent lleu, el tractament inicial de fons són els CI en monoteràpia. Els BALD només s'han d'utilitzar si amb aquells no es controla la simptomatologia dels pacients, i sempre de manera concomitant amb els CI. Els efectes beneficiosos de la combinació (millores en la funció pulmonar, en els símptomes i en l'ús de la medicació de rescat) continuen essent superiors als riscos (petit augment del risc absolut dels esdeveniments adversos greus i de mortalitat) quan són utilitzats de la manera adequada. Per tant, cal evitar iniciar tractaments amb una combinació de BALD i CI sense valorar l'esglaió anterior amb CI en monoteràpia.

En canvi, per a l'MPOC els broncodilatadors són la base del tractament i l'addició de CI afegeix uns beneficis (reducció d'exacerbacions) i uns riscos (entre d'altres, patir una pneumònia). En les guies hi ha unanimitat en el fet que en el primer esglaió del tractament dels pacients amb un FEV1 superior o igual al 50% no s'ha d'utilitzar l'associació de BALD i CI, llevat que continuïn simptomàtics amb els broncodilatadors d'acció llarga. El contrari implicaria segurament exposar els pacients a riscos innecessaris a canvi d'un benefici més que discutible i de gravar el sistema de salut amb un cost superflu. Els pacients amb un grau avançat d'MPOC (FEV1 inferior al 50%) que continuïn presentant exacerbacions freqüents a pesar del tractament broncodilatador són els principals beneficiats per l'ús de l'associació.

Taula 5. Principis actius i presentacions amb corticoides inhalats, BALD i combinacions disponibles.

Principi actiu	Aerosol	Pols seca
CI		
Beclometasona	Beclio Asma® (ICP 50 y 250 mcg/puls.) Becotide® (ICP 50 mcg/puls.) Beclforte® (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 Pulmicort® (50, 200 mcg/puls.) Olfex Bucal® (50, 200 mcg/puls.) Pulmicort® (100, 200 mcg/puls.) Ribujet® (ICP activat per aspiració, 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) Formatrix 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 cartutx pressuritzat. puls.: pulsació.

Rafael Torres García | farmacèutics d'atenció primària de l'àrea d'Eivissa-Formentera
Carmen Pata Iglesias |

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que conté aquest article.

BIBLIOGRAFIA

- 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 β_2 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 RR, 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_2 -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 y 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 Rodríguez 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.org/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-Rodríguez 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.