



ENSAYO CLÍNICO FASE III/IV CON FLUTICASONA HFA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA PERSISTENTE. RESULTADOS FINALES.

Yuliet Bermudez Hernández¹, Yisel Ávila Albuerne¹, Humberto Cívico Quintero⁸, Ada Castillo², Solangel Valdés³, Carlos Sánchez¹, Rolando Uranga¹, Otilia Terry³, Rayma Tasé⁴, Mayra Rodríguez⁴, Humberto Ares¹⁰, Maritza Gómez⁵, Mayte Albadalejo⁵, Divis Nuvia Vásquez¹¹, Diana Carrasco⁶, Jenny Linares⁸, Alina Paredes⁸, Sandra Rodríguez⁷, Dianelis Sierra¹², Rayza Rodríguez¹³, Yagnoris Vives¹⁴, María Morales¹⁵, Loisel Bello¹⁶, Jesús Córdova¹⁷, Juan Valdivieso⁹, Santiago Álvarez⁹, Moya M¹⁸, Lugones J¹⁸.

1. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) Ave 5ta A e/ 60 y 62 Miramar, Playa, La Habana, Cuba. CP 11300. Teléfonos 2048742 y 2164225, e-mail yuliet@cencec.sld.cu.

2. Hospital Salvador Allende. La Habana, Cuba 3. Hospital Benéfico Jurídico. La Habana, Cuba 4. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, Cuba 5. Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana, Cuba 6. Hospital Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba 7. Hospital Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba 8. Hospital Calixto García. La Habana, Cuba 9. Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores. La Habana, Cuba 10. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba 11. Vladimir I Lenin. Holguín, Cuba 12. Gustavo Aldereguía. Cienfuegos, Cuba 13. Arnaldo Milián. Villa Clara, Cuba 14. Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus, Cuba 15. Manuel Ascunce. Camagüey, Cuba 16. Antonio Luaces. Ciego de Ávila, Cuba 17. Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba, Cuba. 18. Planta Aerosoles. La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: En el mundo el asma afecta entre 1 y 18% de la población. La prevalencia del asma aumenta globalmente 50% cada década, pronosticando incrementos de otros 100 millones de pacientes para el 2025. El impacto de los clorofluorocarbonos en el medio ambiente conllevó a una estrategia de reemplazo de freones, evaluándose clínicamente hidrofluoroalcanos (HFA) como solventes y propelentes en aerosoles. **Objetivos:** Evaluar efectividad y seguridad de la Fluticasona HFA de 125µg en el asma persistente. **Metodología:** Ensayo clínico fase III/IV, multicéntrico y abierto, en servicios de alergia y neumología que incluyeron, 170 pacientes con asma persistente, edad mayor a 18 años y que otorgaron su consentimiento de participación por escrito. Se indicó, según severidad de la enfermedad y de forma ambulatoria, un único esquema de tratamiento con la Fluticasona HFA de 125µg por 24 semanas. **Resultados:** El incremento relativo promedio del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) con respecto al valor basal, fue 9.8%. La proporción de pacientes con incremento relativo de la FEV₁ ≥ 12 %, en la semana 24 fue de 45.7%. Se registraron un total de 86 eventos adversos en 34 (20.35%) pacientes, el 19.8 % (17) de ellos fueron clasificados con relación causal con la administración del inhalador; los de mayor frecuencia fueron crisis de asma 22 (25.6%), broncoespasmo con 10 (11.6%),

irritabilidad en la garganta y cefalea con 8 (9.3%). **Conclusiones** La Fluticasona HFA de 125 µg mejoró la función ventilatoria de los pacientes y resultó segura con 24 semanas de tratamiento.

Introducción:

A nivel mundial, el asma, es considerada un problema de salud, que causa cada año un incremento en la mortalidad, morbilidad y discapacidad en pacientes mal manejados.^{1,2,3,4} Es una enfermedad de distribución geográfica universal; se estiman unos 300 millones de personas afectadas, lo cual representa entre 1% y 18% de la población mundial.^{5,6,7,8} La prevalencia del asma aumenta globalmente 50% cada década, pronosticando incrementos de otros 100 millones de pacientes para el 2025; incluso en la actualidad continúa siendo alta (> 10%) en los países desarrollados.⁹ En Cuba, en el 2018, la prevalencia del asma reportada fue de 92.6 por cada 1000 habitantes, para un 89.5 en el sexo masculino y un 95.7 en el sexo femenino.¹⁰

El asma es un trastorno crónico inflamatorio de las vías aéreas en el cual numerosas células y elementos celulares tienen un papel significativo. La inflamación crónica está asociada con hiperreactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancia, falta de aire, opresión torácica, y tos, particularmente temprano en las mañanas y en las noches, los cuales están frecuentemente relacionados con una difusa pero variable obstrucción del flujo aéreo dentro del pulmón que, en la mayoría de los casos, es reversible tanto espontáneamente como con tratamiento.^{6,7}

Los medicamentos inhalados para el asma se encuentran disponibles como Inhaladores Presurizados de Dosis Medida (pMDI). Los medicamentos en estos dispositivos pueden ser dispensados con una suspensión en clorofluorocarbono (CFC) o como una solución en hidrofluoroalcano (HFA). Los inhaladores a base de CFC, están siendo desplazados debido a su impacto en la capa de ozono, por lo que son sustituidos por dispositivos a base de HFA, los cuales han sido ensayados clínicamente con éxito como solvente y propelentes en aerosoles presurizados de salbutamol, salmeterol, dipropionato de beclometasona y anticolinérgicos. Esta transición tecnológica hacia los IDM libres de CFC ha pasado por varios estudios clínicos en otros países, los cuales han comparado ambos propelentes in vitro e in vivo, con un comportamiento idéntico.^{11,12}

Los glucocorticoides inhalados son actualmente los medicamentos antiinflamatorios más efectivos para el tratamiento del asma persistente.^{6,13} Estudios han demostrado su eficacia en la reducción en los síntomas del asma,

mejoras en la calidad de vida, mejoras de la función pulmonar¹⁴, así como disminución de la hiperreactividad de las vías aéreas¹⁵, control de la inflamación de las vías aéreas¹⁶, reducción de la frecuencia y severidad de las exacerbaciones¹⁷ y reducción de la mortalidad por asma¹⁸.

El proceso de descubrimiento, desarrollo, aprobación e introducción de cualquier inhalador médico nuevo, requiere una atención significativa a asuntos relativos a la efectividad y seguridad del producto con el fin de salvaguardar la salud de la población. En Cuba, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) planificó la ejecución de un ensayo clínico (EC) con el IDM libre de CFC, Fluticasona HFA 125µg, en el tratamiento del asma persistente en el adulto, el cual constituye un subproyecto del proyecto “Estrategia cubana de transición para la eliminación de los IDM con CFC”, presentado por la Oficina Técnica de Ozono (OTOZ) de la Agencia de Medio Ambiente (AMA) del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), en cooperación con el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Ministerio de Economía y Planificación, la Oficina Cubana de Propiedad Industrial y AEROFARMA.

Objetivos:

Evaluar seguridad y efectividad de la Fluticasona HFA de 125µg en el asma persistente.

Material y método

Se realizó un EC fase III-IV, multicéntrico, no controlado, ni aleatorizado, abierto, secuencial, en los servicios de alergia y neumología se incluyeron 167 pacientes adultos con asma persistente, edad mayor a 18 años y que otorgaron su consentimiento de participación por escrito; se excluyeron pacientes embarazadas, en periodo de lactancia o puerperio, con trastornos psiquiátricos, glaucoma, enfermedades cardio-respiratorias descompensadas e hipersensibilidad algún componente de la Fluticasona HFA.

Los pacientes incluidos recibieron un único esquema de tratamiento; se les indicó de forma ambulatoria la Fluticasona HFA, por vía inhalatoria, dos veces al día según la dosificación indicada por su prospecto. La dosis diaria osciló entre 125 µg y 1000 µg de Fluticasona HFA, la cual se ajustó de acuerdo al control que se

obtuvo en cada paciente. La duración del tratamiento fue de 24 semanas (6 meses).

La [evaluación de la efectividad](#) se realizó en los [pacientes incluidos en La Habana](#), 82 pacientes en la consulta de evaluación inicial y 35 en la evaluación final. La seguridad fue evaluada en la totalidad de los pacientes incluidos. Se consideraría segura la Fluticasona HFA si la proporción de eventos adversos graves/serios (EAG/EAS) con relación causal muy probable/seguro o probable con respecto al producto en investigación, no supere el 20%.

El estudio se ejecutó bajo los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki, modificación de Seúl, Corea del año 2008, así como en la Guía de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización. Para su inicio fue necesaria la aprobación de la agencia reguladora cubana, Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED).

Resultados y discusión

En el ensayo clínico se analizaron las características demográficas y de base de la muestra estudiada. La media para la edad de los pacientes fue de 48.1 años, con edades comprendidas entre 18 y 80 años, con predominio del sexo femenino 136 (81.4%). Se observó un comportamiento similar en el asma moderada y severa con 73 (43.7%) y 64 (38.3%), respectivamente. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 33.9 años, con un tiempo de evolución entre 1 y 70 años. Se reportaron como pacientes no fumadores 133 (79.6%) y los 6 fumadores activos solo representaron el 3.6%.

En el análisis de las variaciones del FEV1 se observó en la evaluación inicial una mediana del cambio porcentual del FEV1 de 13.38 %, y en la semana 24, a pesar de tener un número pequeño de solo 35 pacientes, se observó una mediana del cambio porcentual del FEV1 de 9.8%. En el análisis de las variaciones del valor del FEV1, en la evaluación inicial con respecto a la evaluación de la semana 24 (evaluación final), se confirmó que el incremento en el minuto +15 de la FEV1 en la semana 24 fue significativamente mayor que 12.0%, lo cual demostró la mejoría de la FEV1 en la semana 24 de tratamiento, según lo planteado en el protocolo. (Tabla No. 1)

Tabla No. 1 Comportamiento de la variación del FEV1 en la semana 24 con respecto al valor basal.

	N	Media	DE	IC al 95% para la diferencia		Valor de t	gl	p*
				Inferior	Superior			
Valor de la diferencia entre FEV1 inicial y FEV1 en la semana 24	35	36.3	41	10.3	38.4	3.512	34	0.001

*Test Prueba t para una muestra

Missing:

FEV1 inicial: SA-BND-04; HCQ10-KVH-11, CJF-RMO-10, CJF-CLVA-8, CJF-DISG-9, CJF-NGF-11, CG-EAM-6, CG-MGP-4, CG-MGM-7, CG-LLR-8, CG-SSP-9, CG-IAA-10, HCQ10-ICL-13, HCQ10-ESG-12, HCQ10-NMA-14, CG-ROG-5.

FEV1 semana 24: CG-MGM-7, CG-LLR-8, CG-SSP-9, CJF-CLVA-8, CJF-DISG-9, CJF-RMO-10, CJF-NGF-11, HCQ10-ICL-13, HCQ10-KVH-11, EC-LRZ-2, EC-SCP-12, SA-BND-4, SA-LPA-11, HCQ10-MCG-4, SA-PP-14.

La proporción de pacientes con incremento relativo de la FEV1 $\geq 12\%$, en la evaluación inicial fue de 53.7%. En la evaluación de la semana 24 la proporción de pacientes con incremento relativo de la FEV1 $\geq 12\%$ fue de 45.7% (Tabla No. 2).

Tabla No. 2 Distribución de pacientes por consulta de evaluación según el incremento relativo del FEV1 $\geq 12\%$.

Consulta	Variable	Pacientes evaluados	
		No.	%
Evaluación inicial	FEV1 $\geq 12\%$	44	53.7
	FEV1 $< 12\%$	38	46.3
	Total	82	100
Evaluación semana 24	FEV1 $\geq 12\%$	16	45.7
	FEV1 $< 12\%$	19	54.3
	Total	35	100

En el ensayo clínico se reportaron 86 eventos adversos (EA) en 34 (20.35%) pacientes de los 167 incluidos, el 19.8 % (17) de ellos fueron clasificados con relación causal con la administración del inhalador. Un paciente (2.94%) presentó 9 EA, 18 (52.94%) pacientes presentaron 1 EA y el resto de los pacientes presentaron entre 2 y 8 EA.

Los EA que se presentaron con mayor frecuencia fueron: la crisis de asma en 22 pacientes (25.6%), el broncoespasmo en 10 pacientes (11.6%), irritación de la garganta y cefalea en 8 pacientes (9.3%), seguido de la tos en 7 pacientes (8.1%) y ronquera en 4 pacientes (4.6%).

Predominaron los EA no graves/no serio con 96.5% (83), la intensidad ligera con 55.8% (48), seguido de la intensidad moderada con 37.2% (32). Con relación a la causalidad, los EA fueron clasificados como no relacionados el 38.4% (33) con

el IDM y como relacionados el 11.6% (10) como probables y 8.1% (7) como muy probable. Los pacientes mantuvieron el tratamiento con la Fluticasona HFA sin cambio en el 87.2% (75) EA e interrupción definitiva en 12.8% (11) EA.

La frecuencia de EA graves/serios con relación causal muy probable/seguro o probable con respecto a la Fluticasona HFA 125 µg, reportados en un período de 24 semanas (6 meses), fue 0 %. Por tanto, los resultados del análisis mostrado en la tabla No. 3 indican que se cumple la hipótesis de trabajo del ensayo pues no hubo EA graves/serios que estuvieran relacionadas con la Fluticasona HFA 125 µg.

Tabla No. 3 Distribución de eventos adversos grave/serio según la relación de causalidad

Grave/ serio	Relación de causalidad			p*
	N (%)	N (%)	Total	
	Muy probable/probable	Posible/improbable/no relacionado	N (%)	
Sí	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (3.6)	0.891
No	17 (100.0)	66 (95.7)	83 (96.4)	
Total	17 (100.0)	69 (100.0)	86 (100.0)	

* Pruebas de Chi-cuadrado: Corrección por continuidad

En la actualidad, los glucocorticoides inhalados, representan el tratamiento antiinflamatorio más eficaz para el tratamiento del asma en todos sus tipos y gravedades.^{19,20} Estudios de calidad han demostrado su eficacia en cuanto al alivio de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida, la mejoría de la función pulmonar, la disminución de la hiperreactividad bronquial, el control de la inflamación de la vía aérea, la reducción de la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y de la mortalidad por asma.²¹

En el ensayo clínico abierto y aleatorizado realizado por Woodcock A²² y colaboradores (cols) se incluyeron 4233 pacientes asmáticos. El tratamiento habitual para el asma fue administrado a 2119 pacientes y la administración de la Fluticasona combinada con el Vilanterol (FF/VI) a 2114 con el objetivo de comparar la efectividad y seguridad de ambos tratamientos durante un periodo de 52 semanas. En los pacientes incluidos había 21.9% de fumadores, predominó el sexo femenino (64.6%), la media para la edad fue 49.8 años y el 87% de los pacientes tenían una evolución de la enfermedad mayor de 5 años. En la semana 24, el porcentaje de pacientes respondedores fue superior en el grupo Fluticasona/Vilanterol 977 (71%) contra 784 (56%) en el grupo que utilizó

el tratamiento habitual para el asma. De manera similar se comportó el presente estudio con el predominio del sexo femenino (81.4%), el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 34 años y la media de la edad fue de 48.1 años.

El perfil de EA de la Fluticasona HFA no difiere en gran medida de los otros corticosteroides inhalados, si bien parece tener un mayor riesgo de causar ronquera e irritación de la garganta.^{23,24}

En el estudio de Bateman y cols ²⁵ con 1010 pacientes incluidos en el grupo de Fluticasona a una dosis de 92 µg y con una frecuencia de 1 vez al día, las crisis de asma fueron recogidas como número de exacerbaciones. Además, se reportan efectos locales para la Fluticasona como son nasofaringitis, dolor orofaríngeo, bronquitis y tos en un 31% e infección del tracto respiratorio.

En el estudio realizado por Busse WW y cols ²⁶ con diferentes grupos de tratamiento: 4 grupos de Furoato de Fluticasona a diferentes dosis (200 µg, 400 µg, 600 µg y 800 µg), 1 grupo de Propionato de Fluticasona 500 µg y un grupo placebo. Entre los EA reportados se encuentran con un 12% la candidiasis oral en el grupo de Fluticasona 800 µg, la cefalea fue reportada de igual manera en todos los grupos y el mayor porcentaje reflejado fue 11% en la dosis de 600 µg, la nasofaringitis y la disfonía se reportaron ambas con porcentajes por debajo de 7% en todos los grupos. Además, se reportó la infección del tracto respiratorio superior e influenza con un porcentaje por debajo de 3% en todos los grupos excepto en la dosis de 400 µg que no se manifestó. En el presente trabajo los eventos adversos se comportaron de manera similar a los reportados en los estudios internacionales con Fluticasona.

Conclusiones

En el ensayo se concluye que:

1. La Fluticasona HFA, 125 µg, resultó segura para el tratamiento del asma persistente al reportarse EA no graves/no serios y de intensidad ligera.
2. La Fluticasona HFA, 125 µg, mejoró la función ventilatoria de los pacientes con asma persistente con 24 semanas de tratamiento.

Bibliografía

- 1 Suárez GA, Chill OA, Corzo LC, Valdés JG, Zaldívar VH, Negrín JA, et al. Programa nacional de asma. República de Cuba. MINSAP. 2012.
- 2 Mapp CE et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Resp J*. 1994; 7: 544.
- 3 Elward KS, Pollart SM. Medical Therapy for Asthma: Updates from the NAEPP Guidelines. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1242–1251.
- 4 Weiss, KB; Gergen PJ; Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in United States. *New Engl J Med*. 1992; 326: 862-66.
- 5 Doz et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013; 13:15.
- 6 Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, et al. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from <http://www.ginasthma.com/> (citado septiembre 2011).
- 7 Negrín JA y colaboradores. Asma bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral. *Ecimed (La Habana)*. 2012.
- 8 Olaguibel et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respiratory Research*. 2012; 13:50.
- 9 Masoli, M, Fabian, D, Holt, S, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) program: the global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59,469-478.
- 10 Anuario Estadístico de Salud 2018. Ministerio de Salud Pública. Habana, 2019.
- 11 O'Byrne PM: Clinical comparisons of inhaler systems: what are the important aspects?. *J Aerosol Med*. 1995; (8 Suppl 3): S39.
- 12 Nathan RA, Rooklin A, Schoaf L, Scott C, Ellsworth A, House K, Dorinsky P. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Clin Ther*. 2006 Jan; 28(1): 73-85.
- 13 Yu-Sung Lee, et al. Efficacy and Tolerability of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Fluticasone Propionate in Asthma Patients: A Randomized, Double-blind Study. *Chang Gung Med J*. July-August 2011. 34(4).
- 14 Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(4):832-6.
- 15 The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1054-63.
- 16 Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(4 Pt 1): 890-9.
- 17 Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, 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(20):1405-11.
- 18 Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6.
- 19 Jiménez Cortés A, Praena Cespo M, Lora Espinosa A y Grupo de Vías Respiratorias. Normas de Calidad para el tratamiento de Fondo del Asma en el Niño y Adolescente.

Documentos técnicos del GVR. 2010 (publicación DT-GVR-2) (consultado 14/04/2010). Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm.

20 National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report 2006. Bethesda MD, US, NHLBI (consultado el 14/04/2014). Disponible en URL: <http://www.ginasthma.com>.

21 Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomized controlled trial. *Prim Care Respir J*. 2008; 17:39-45.

22 Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Jones R. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Consultado online www.thelancet.com. Published online September 10, 2017. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).

23 Pérez R, Moreno ML, Díez C. Fluticasona/formoterol. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha. *S Farmacia*. 2015; XVI (3).

24 Bodzenta-Lukaszyk A. Efficacy and safety profile of fluticasone/formoterol combination therapy compared to its individual components administered concurrently in asthma: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29: 579-88.

25 Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al: Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014; 69(4):312-319. PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>... PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

26 Busse WW. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β 2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients \geq 12years old with asthma: a randomised trial. *Thorax*. 2012; 67(1):35-41.