





Terapia combinada en el asma. Por qué y cómo

CARLOS VILLASANTE FERNÁNDEZ-MONTES

Introducción

El objetivo principal del tratamiento del asma es conseguir el control de la enfermedad lo antes posible. Para ello se propone un tratamiento escalonado que tiene su base en los corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento de primera elección en todos los casos de asma persistente. Cuando el paciente no se controla adecuadamente con los CI en monoterapia, la opción de elección es asociar un beta agonista de acción larga inhalado en lo que se ha denominado como terapia combinada. Para administrar ambos componentes en un solo dispositivo existen tres combinaciones disponibles en la actualidad: salmeterol más fluticasona, formoterol más budesonida y formoterol con beclometasona en una nueva formulación ultrafina. Cada combinación se administra mediante sistemas de inhalación diferentes. Para establecer la dosis de

CI y el escalón de tratamiento que se debe recomendar a lo largo de la evolución se utilizan parámetros clínicos (síntomas, utilización de medicación de rescate, agudizaciones) y funcionales. En la actualidad no disponemos de un marcador de inflamación que sea útil de forma universal en el seguimiento de los pacientes con asma.

El objetivo principal del tratamiento del asma, según la última edición de la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad¹. Para ello se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación del asma. Este tratamiento se ajusta inicialmente en función de la gravedad y a partir de aquí se introducen las modificaciones ne-



cesarias en función del grado de control que presente el paciente a lo largo de la evolución. GEMA distingue dos dominios bien diferenciados en el grado de control a alcanzar: el control actual, que se refiere a los síntomas diarios que presenta el paciente, el grado de actividad que le permite la enfermedad y la función pulmonar y el riesgo futuro en el se valoran las agudizaciones, la disminución de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento.

La clasificación del asma en función de su gravedad (tabla I), que se establece antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento, utiliza las mismas variables que se emplean para clasificarla en función del grado de control (tabla II), una vez que el paciente ya ha iniciado el tratamiento. Son los síntomas diurnos y nocturnos, la limitación de actividades que estos provocan, la utilización de medicación de alivio, la función pulmonar y las agudizaciones. En la clasificación según el control se incorporan cuestionarios validados de síntomas como el Asthma Control Test (ACT) y el Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Tratamiento farmacológico del asma

Los fármacos para el tratamiento del asma se dividen en dos grupos:

- los medicamentos de alivio o de rescate, que se utilizan a demanda para tratar la broncoconstricción de forma aguda o prevenirla como en el caso del asma de esfuerzo. Son los agonistas beta adrenérgicos de acción corta (SABA) inha-

lados y en algunas circunstancias los anticolinérgicos inhalados de acción corta (SAMA).

- Los medicamentos de control o de mantenimiento, que se administran de forma programada a diario durante largos periodos de tiempo. Aquí se incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas b₂ adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab).

El tratamiento se establece de forma escalonada de tal forma que se suben o bajan escalones de tratamiento para obtener el control con la menos cantidad de medicación posible, recomendándose mantener los escalones por periodos de tres meses antes de intentar modificar el tratamiento.

GEMA establece seis escalones de tratamiento y determina cual es el tratamiento de elección en cada uno de ellos y cuales son otras opciones terapéuticas. Los SABA a demanda se contemplan en todos los escalones para alivio de los síntomas. Además se recomiendan medidas de educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades en todos los escalones y considerar la inmunoterapia con alérgenos en los escalones 2, 3 y 4.

Los corticoides inhalados (CI) son el tratamiento más efectivo para el asma persistente y se recomiendan como tratamiento de elección a partir del nivel 2.

Cuando un paciente no se controla adecuadamente con CI se debe subir al siguiente escalón, donde el tratamiento de elección es la terapia combinada que



TABLA I
Clasificación por gravedad. GEMA 2009 ¹

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico acción corta)	No (2 días o menos/ semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV₁ o PEF) % teórico	$\Omega > 80\%$	$> 80\%$	$> 60\% - > 80\%$	$\leq 60\%$
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año



TABLA II
Clasificación por control. GEMA 2009 ¹

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada	
Síntomas diurnos	Ninguno ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Sí ≥ 3 características de asma parcialmente controlada	
Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna		
Síntomas nocturnos / despertares	Ninguno	Ninguno		
Necesidad de medicación de alivio (rescate)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	Ninguna o ≤ 2 días a la semana		
Función pulmonar: • FEV ₁ • PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ de mejor personal	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ de mejor personal		
Cuestionarios validados de síntomas: • ACT • ACQ	≥ 20 $\leq 0,75$	≥ 20 $\leq 0,75$		≤ 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	Ninguna		≥ 1 en cualquier semana



asocia el CI a un beta agonista inhalado de acción larga (LABA).

Para instaurar una terapia combinada con un CI más un LABA en un mismo dispositivo existen en la actualidad tres opciones que combinan los dos LABA (salmeterol y formoterol) con los tres CI (fluticasona, budesonida y beclometasona) disponibles: salmeterol más fluticasona, formoterol más budesonida y formoterol más beclometasona. Basándose en las características de los diferentes componentes de las combinaciones se han desarrollado diferentes estrategias de terapia combinada.

Terapia fija para conseguir el control total

Varios estudios epidemiológicos, realizados con distintas metodologías y en distintas partes del mundo, coinciden en que un alto porcentaje de los asmáticos se encuentra lejos de conseguir los objetivos de buen control que proponen las recomendaciones. Para contestar a la pregunta de si es posible alcanzar el control cumpliendo dichos objetivos se diseñó un estudio² aleatorizado, doble ciego en el que se comparó el porcentaje de enfermos que fueron controlados utilizando sólo un CI (Fluticasona) frente a los que utilizaron una combinación de LABA y CI (Salmeterol + fluticasona). La dosis de fluticasona fue incrementándose progresivamente hasta alcanzar el mejor control posible o hasta una dosis máxima de 1000 mcg/día. Se dividió a los enfermos en tres grupos:

- **Grupo 1:** no recibían CI antes de la inclusión
- **Grupo 2:** recibían una dosis baja de CI
- **Grupo 3:** recibían una dosis media de CI

Cuando se utilizó la combinación de salmeterol y fluticasona se alcanzó un buen control o un control total en más enfermos y antes en el tiempo que cuando se uti-

lizó sólo la fluticasona, con una dosis menor de CI. El control total (se cumplen todos los objetivos de control de GINA) se alcanzó en un 42% de pacientes del grupo 1, un 32% del grupo 2 y un 19% del grupo 3. Un buen control (el enfermo refiere síntomas menos de dos días o precisa medicación de rescate menos de 4 veces a la semana) se alcanzó en un 71% de enfermos del grupo 1, un 69% del grupo 2 y un 51% del grupo 3. Estos porcentajes están muy por encima de los que se encuentran en la mayoría de los estudios previos.

Tratamiento ajustable en el control del asma

La combinación en un mismo dispositivo de un LABA y un CI que permita aumentar o disminuir la dosis de ambos componentes puede facilitar el ajuste posológico necesario para que, en cada momento de la evolución, el enfermo reciba la medicación necesaria para controlar los síntomas y la inflamación bronquial inherente. Las características de formoterol y budesonida permiten este planteamiento.

Algunos trabajos ha estudiado la evolución de enfermos asmáticos tratados con una combinación de los dos componentes en un mismo dispositivo en pauta ajustable que el paciente modifica en función de la evolución con unos criterios clínicos y funcionales preestablecidos: a partir de una dosis de mantenimiento con formoterol-budesonida determinada, el enfermo disminuye la dosis a 1 inh cada 12 horas cuando no tiene síntomas diurnos ni nocturnos durante los siete días previos y necesita medicación de rescate menos de dos veces al día. Cuando el paciente tiene síntomas diurnos o nocturnos durante dos días seguidos, precisa medicación de rescate (terbutalina) mas de tres veces al día o presenta un PEF matutino < 85% del basal, aumenta la dosis a 4 inh dos veces al día.





En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado Stallberg et al³ comparan esta pauta ajustable con una pauta fija de formoterol-budesonida a una dosis que mantiene al enfermo estable durante la preinclusión. La variable primaria de eficacia fue la aparición de una agudización. Los enfermos tratados con la pauta ajustable tuvieron menos agudizaciones que los que llevaban la dosis fija (6,2% y 9,5% respectivamente, NNT: 30; $p < 0,05$), utilizando menos dosis de medicación (2,35 frente a 3,95 inhalaciones al día, $p < 0,01$) siendo la tolerancia igual en los dos grupos. Este estudio fue replicado por un grupo canadiense⁴ que obtiene una reducción del riesgo relativo de agudización en el grupo tratado con pauta ajustable del 55% (4% de pacientes en este grupo frente a 8,9% del grupo con pauta fija tuvieron alguna agudización durante los 5 meses de seguimiento). También aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación, disminuyó el número de inhalaciones de la combinación y se redujeron los costes económicos. No se encontraron diferencias en los acontecimientos adversos (1% de los enfermos en el grupo de pauta ajustable y 1,4% en el de pauta fija).

También se ha comparado la pauta ajustable de formoterol-budesonida con una pauta fija de la combinación salmeterol-fluticasona en un estudio multicéntrico, aleatorizado con tres brazos: salmeterol-fluticasona 50/250 cada 12 horas en dosis fija, budesonida-formoterol 360/9 cada 12 horas y budesonida-formoterol en dosis ajustable según los criterios expuestos antes⁵. La variable principal fue conseguir una semana con asma bien controlada, definida como una semana sin despertares nocturnos por asma, sin agudizaciones y sin modificaciones en el tratamiento antiasmático, más dos de los siguientes: baja puntuación de los síntomas y del uso de medicación de rescate y PEF $\geq 80\%$ del teórico todos los días. La probabilidad de conseguir una semana con

asma bien controlada fue igual en los dos grupos con pautas fijas. En los enfermos tratados con pauta ajustable fue mayor que en los tratados con budesonida-formoterol (OR: 1,335; IC del 95%: 1,001-1,783; $p = 0,049$) pero igual que los tratados con salmeterol-fluticasona. Además se produjeron menos agudizaciones en el primer grupo: 40% menos que con salmeterol-fluticasona y 32% menos que con budesonida-formoterol. Este trabajo tiene el inconveniente de que su diseño es abierto. Más recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de un año de duración⁶ comparando las dos combinaciones a dosis fija (salmeterol-fluticasona) y ajustable (budesonida-formoterol) y aquí encuentran que los pacientes con dosis fija tienen un mayor porcentaje de días libres de síntomas (58,8%) que los de la combinación con dosis ajustable (52,1%; $p = 0,034$) y un 47% menos agudizaciones graves.

Combinación budesonida-formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate

La dosis ajustable requiere una buena colaboración por parte del enfermo que debe valorar síntomas y PEF para modificar el número de inhalaciones diarias. Esto es posible con algunos enfermos que están incluidos en programas de educación y son cumplidores y atentos con su enfermedad. Otros enfermos prefieren el planteamiento clásico de dosis fija con medicación de rescate para los síntomas ocasionales. Ambas estrategias pueden combinarse si se utiliza un dispositivo con una combinación de budesonida y formoterol que se puede indicar como tratamiento de fondo y como tratamiento de rescate sustituyendo a los SABA.



El formoterol es más eficaz y tan seguro como la terbutalina o el salbutamol como broncodilatador de rescate y añadir budesonida permite aumentar el tratamiento antiinflamatorio en los momentos en que la inflamación bronquial es mayor.

El primer trabajo aleatorizado y doble ciego diseñado para valorar la combinación budesonida-formoterol como tratamiento único comparó a un grupo de asmáticos que durante un año recibieron budesonida (320 µg cada 12 horas) como tratamiento de fondo y terbutalina a demanda con otro grupo que recibieron la combinación (320/9 µg cada 1 hora) junto con la misma combinación como medicación de rescate⁷. El riesgo de sufrir una agudización grave fue un 39% menor en los enfermos que usaron la combinación como tratamiento único, siendo el número necesario a tratar (NNT) de esta forma para evitar una agudización grave al año de 5. También disminuyó en este grupo el número de enfermos que tuvieron que acudir al hospital y los días que fueron tratados con corticoides sistémicos. Los enfermos eran mayoritariamente graves por lo que el estudio puede tener el sesgo de que la mejoría se debiera al hecho de añadir formoterol al tratamiento de mantenimiento, con independencia de cómo se hiciera el tratamiento de rescate.

Para obviar estos inconvenientes se diseñó un estudio doble ciego, aleatorizado con grupos paralelos que incluyó a un gran número de pacientes (2.760) que se dividieron en tres grupos para recibir terbutalina de rescate más budesonida de mantenimiento, terbutalina de rescate más la combinación budesonida-formoterol de mantenimiento o la combinación como tratamiento de mantenimiento y de rescate durante un año⁸. La variable principal fue el tiempo hasta la primera agudización grave, que se prolongó en los enfermos tratados con la combinación como terapia única ($p < 0.001$). El riesgo de exacerbación en estos pa-

cientes fue un 45-47% menor que con la combinación más terbutalina (OR: 0,55; IC del 95%: 0,44, 0,67) y que con budesonida más terbutalina (OR: 0,53; IC del 95%: 0,43, 0,65). También mejoraron los enfermos en terapia única la tasa de agudizaciones graves, los síntomas diurnos y nocturnos y la función pulmonar respecto a las otras dos pautas de tratamiento.

Para valorar la efectividad de este tratamiento en una situación más parecida a la vida real se ha realizado otro trabajo que compara el tratamiento con una combinación de budesonida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate frente a un grupo control tratado con salmeterol y fluticasona de mantenimiento más salbutamol a demanda⁹. Se incluyeron 2.143 enfermos que se aleatorizaron a las dos ramas en un régimen abierto que permitía modificar la dosis del tratamiento de mantenimiento tal y como recomiendan las guías en función de la situación clínica. Los enfermos del grupo tratado con budesonida-formoterol de mantenimiento y rescate tardaron más tiempo en sufrir la primera agudización grave (reducción del riesgo del 25%) y se redujo el número total de agudizaciones graves en este grupo, con una dosis de corticoide inhalado similar en ambos grupos.

Combinación de formoterol-beclometasona

La última combinación que tenemos disponible en el mercado utiliza una nueva formulación de la beclometasona¹⁰ y un nuevo sistema de inhalación MDI que permite la misma eficacia con una dosis más baja de CI que las otras combinaciones. Diversos ensayos clínicos han demostrado que una dosis de beclometasona ultrafina de 100 µg equivale a 160-200 µg de budesonida o 125 µg de fluticasona^{11,12}. La acción de inicio





rápida del formoterol permite utilizar esta combinación como tratamiento único de mantenimiento y alivio.

Medidas de la inflamación para valorar el grado de control

El asma se define como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo que condiciona los síntomas que presentan el enfermo. A pesar de ello, para valorar el grado de control, que nos indicará cuando hay que modificar el tratamiento, las variables que se contemplan son los síntomas, la obstrucción bronquial y las agudizaciones y no se tiene en cuenta ni la hiperrespuesta ni la inflamación. Probablemente esto se debe a que hasta hace unos años ha sido difícil valorar correctamente la inflamación bronquial siendo necesario realizar exploraciones agresivas como la fibrobroncoscopia para obtener una muestra de tejido bronquial que permita dicha valoración.

En la última década se han publicado múltiples estudios que exploran la posibilidad de establecer el tratamiento antiinflamatorio del asma basándose en indicadores no invasivos de hiperrespuesta o de inflamación que permitan su repetición para valorar la evolución a lo largo del tiempo. En dichos trabajos se explora la aportación de añadir a los parámetros que recomiendan las guías (síntomas, medicación de rescate, agudizaciones y función pulmonar) los siguientes indicadores:

- Hiperrespuesta bronquial
- Eosinofilia en esputo
- Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Hace más de una década que se publicó un estudio¹³ que demostraba que añadiendo una medida de hiper-

respuesta como la prueba de metacolina a las variables que las guías recomiendan para establecer el control, y ajustando la dosis de CI en función de dicha prueba, se obtenía una mejor evolución y menos inflamación determinada por biopsia bronquial en un grupo de pacientes, a expensas de aumentar la dosis de CI que recibían los pacientes.

La determinación de la eosinofilia en el esputo añadida a las otras variables de control también se siguió de menos agudizaciones en un estudio inicial¹⁴, aunque los resultados han sido matizados en estudios posteriores que demuestran que esto es así exclusivamente cuando las agudizaciones son eosinófilicas, pero no cuando se consideran todas en conjunto¹⁵.

Más debate ha suscitado la utilización del FeNO como ayuda para mejorar el control de los pacientes con asma. Tras un estudio inicial¹⁶ que demostró que la utilización del FeNO conseguía mejorar algunos parámetros de control utilizando menos dosis de CI, los datos de ensayos más recientes^{17,18} no han conseguido tan buenos resultados, de tal manera que hoy en día sólo se recomienda la utilización de dicha medida para el diagnóstico pero no como herramienta para ajustar la dosis de medicación en el seguimiento de los pacientes.

En resumen, la terapia combinada con LABA + CI se considera hoy en día la primera opción terapéutica para los pacientes asmáticos que no se controlan adecuadamente con CI como tratamiento de fondo en monoterapia. Para establecer la dosis de CI y el escalón de tratamiento que se debe recomendar a lo largo de la evolución se utilizan parámetros clínicos (síntomas, utilización de medicación de rescate, agudizaciones) y funcionales. En la actualidad no disponemos de un marcador de inflamación que sea útil de forma universal en el seguimiento de los pacientes con asma.



Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma 2009. www.gemasma.com
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J *et al*. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 15;170:836-44.
3. Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract*. 2003; 57:656-661.
4. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JS; Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J*. 2003;10:427-434.
5. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:225-240.
6. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther*. 2005;27:393-406.
7. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20:1403-1418.
8. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:129-136.
9. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?. *Eur Respir J* 2005; 26:819-828
10. Dhillon S, Keating GM. Beclometasone dipropionate/formoterol: in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. *Drugs*. 2006;66(11):1475-83