

Nuevos datos sobre el tratamiento del asma

PIERLUIGI PAGGIARO

Departamento cardiorácico y vascular. Universidad de Pisa, Italia .

Correspondencia: Pierluigi Paggiaro

Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare. Ospedale di Cisanello

Via Paradisa 2, 56100 Pisa. Italia

e-mail: lpaggiaro@dcap.med.unipi.it

RESUMEN

Las guías internacionales del asma han centrado recientemente su interés en el concepto de «control», convirtiendo su consecución y mantenimiento en el principal objetivo del tratamiento a largo plazo. El control del asma conlleva varias consecuencias positivas, tanto en términos de calidad de vida como de resultados fisiopatológicos. Con el fin de lograr este control se vienen empleando dos estrategias distintas, basadas principalmente en el uso de una combinación de corticoesteroides inhalados (IC) y un agonista beta-2 de efecto prolongado: una estrategia, la tradicional, recurre a la administración regular de mantenimiento, y la otra consiste en una estrategia de mantenimiento y alivio sintomático. Ambas han demostrado su eficacia en distintos criterios de evaluación del asma y pueden aplicarse en diferentes situaciones de gravedad o características del enfermo.

En fechas recientes ha aparecido una nueva combinación de beclometasona y formoterol administrada en una formulación de HFA (hidrofluoroalcanos) extrafina, una tecnología nueva que hace posible obtener una fracción de partícula muy pequeña que logra alcanzar las vías aéreas bajas y reduce al mínimo la cantidad de dosis que permanece en las vías altas, fracción esta última que probablemente es la responsable de los efectos secundarios sistémicos. Esta nueva combinación permite variar la razón de dosis de dipropionato de betomeclasona (BDP) y de otros IC (budesonida, fluticasona), reduciendo la dosis de BDP. Estudios recientes han demostrado la equivalencia de esta nueva combinación con las demás combinaciones de IC/LABA en todos los criterios de evaluación del asma. Por tanto, esta nueva combinación de BDP/formoterol podría mejorar las posibilidades de tratar adecuadamente a los pacientes que sufren un asma moderada o grave.

PALABRAS CLAVE: asma, control, tratamiento de combinación, beclometasona, formoterol.

Introducción

A pesar de los grandes progresos realizados en los últimos años en la difusión y la instauración de las directrices terapéuticas del asma, el control de esta afección respiratoria en Europa y el resto del mundo sigue siendo deficiente. Son muchos los estudios epidemiológicos en torno a esta cuestión que demuestran que sólo una minoría de asmáticos logra un buen control del asma, y que estos se concentran en su mayoría en el colectivo de mayor gravedad¹. Esta situa-

ción puede explicarse por diversos motivos: el infradiagnóstico de la enfermedad, la carencia de estrategias farmacológicas adecuadas y el escaso uso de estrategias no farmacológicas (educación, prevención y seguimiento adecuado del asma).

Las directrices más recientes contemplan este problema y han simplificado el tratamiento del asma con el fin de fomentar la adherencia de médicos y pacientes a la estrategia óptima².

	Control completo (todo lo siguiente)	Control parcial (Cualquier medida presente en una semana cualquiera)	Sin control
SÍNTOMAS DIURNOS	Ninguno (dos o menos por semana)	> 2 / semana	3 o más rasgos de asma parcialmente controlado presentes en una semana cualquiera
LIMITACIÓN DE ACTIVIDADES	Ninguna	Alguna	
SÍNTOMAS NOCTURNOS	Ninguno	Alguno	
NECESIDAD DE MEDICACIÓN DE RESCATE	Ninguna (dos o menos/semana)	> 2 / semana	
FUNCIÓN PULMONAR (FEV₁ o PEFR)	Normal o casi normal	< 80% del predicho o el mejor personal	
EXACERBACIONES	Ninguna	≥ 1 / año	Una en cualquier semana

FIGURA 1. Definición de los distintos niveles de control del asma de acuerdo con las directrices internacionales GINA².

El valor del “control” del asma

El objetivo del tratamiento del asma consiste actualmente en lograr y mantener el control de la enfermedad. Si consideramos que los objetivos más ambiciosos como “curar” el asma o modificar la evolución natural de la enfermedad no son realistas, el objetivo principal consiste en lograr la remisión casi completa de la enfermedad, definida como la casi completa erradicación de los síntomas diurnos y nocturnos, del uso de la medicación de rescate y de las exacerbaciones, así como la consecución de una función pulmonar normal y la desaparición de las limitaciones en las actividades cotidianas. Este objetivo múltiple se puede lograr en la mayor parte de los pacientes asmáticos con una estrategia terapéutica apropiada, como ha demostrado el estudio GOAL³.

El control del asma está definido según los criterios descritos en la Figura 1. Con una evaluación integrada de los síntomas, del uso de la medicación de rescate, del nivel de función pulmonar y de la incidencia de las exacerbaciones, es posible evaluar con facilidad el control de la enfermedad. La evaluación del control es necesaria para tomar decisio-

nes sobre el tratamiento del asma: la falta de control exige un cambio inmediato en el nivel del tratamiento farmacológico y una revisión del plan terapéutico, mientras que un buen control puede llevar a considerar el mantenimiento o la reducción del nivel de tratamiento. Este método de evaluación del control es sencillo y de fácil ejecución, tanto por parte del paciente como del médico, lo cual puede redundar en una mejora del diagnóstico y tratamiento generales de la enfermedad.

El control de la enfermedad repercute positivamente en la calidad de vida de los pacientes asmáticos⁴ y propicia una mejora progresiva de los indicadores indirectos de la inflamación de las vías aéreas⁵.

Estrategias para conseguir y mantener el control

Para el tratamiento del asma se han elaborado dos estrategias basadas en la combinación de un corticoesteroide inhalado (IC) y un agonista beta-2 de efecto prolongado (LABA). La estrategia convencional consiste en el trata-

miento regular con dosis estables de IC en monoterapia o, más a menudo, de la combinación de IC-LABA. La remisión de los síntomas ocasionales se logra mediante el uso de un agonista beta-2 inhalado de acción rápida (p. ej., el salbutamol) como medicamento de rescate, pero el uso frecuente de dicha medicación es un motivo para intensificar el tratamiento farmacológico. Esta es la estrategia aconsejada desde hace muchos años por todas las directrices internacionales del asma^{2,6,7}, y su eficacia en todos los criterios de evaluación del asma ha sido demostrada en gran medida por diversos estudios. Este abordaje permite conseguir un buen control del asma hasta en el 70% de los individuos con asma de diversos grados de intensidad (Figura 2) y reducir de forma coherente la incidencia de las exacerbaciones graves³. Asimismo, logra reducir la inflamación de las vías aéreas y puede prevenir la remodelación. El único inconveniente es que puede requerir, al menos en algún período de remisión espontánea de la enfermedad, el uso de dosis moderadas o altas de ICS, con posibles efectos secundarios a largo plazo.

En fechas recientes se ha elaborado otra estrategia: el llamado "tratamiento de mantenimiento y alivio sintomático".

Esta estrategia se ha estudiado con la combinación fija de budesonida/formoterol, según la hipótesis (confirmada por el análisis del estudio FACET) de que las exacerbaciones graves precisan un período de 5-10 días para manifestarse⁸, y que durante esta fase prodrómica la frecuencia y la intensidad de los síntomas aumentan progresivamente. El uso de dosis adicionales de la misma combinación de budesonida/formoterol que se emplea como tratamiento regular para controlar los síntomas podría resolver los síntomas agudos (por parte del formoterol) y el incremento de la dosis de IC ayudaría a controlar la creciente inflamación de las vías aéreas. Varios estudios han demostrado la eficacia de este abordaje a la hora de reducir el número de exacerbaciones graves en comparación con el tratamiento regular con dosis más altas de las combinaciones de IC-LABA (Figura 3)^{9,10}, no sólo en los enfermos con asma leve o moderada sino también en los pacientes con asma moderada o grave¹¹. Su eficacia radica fundamentalmente en las características de los dos componentes de la combinación IC-LABA: el formoterol tiene un inicio de acción rápido y un efecto prolongado, y es capaz de mejorar rápidamente los síntomas del asma, mientras que la budesonida presen-

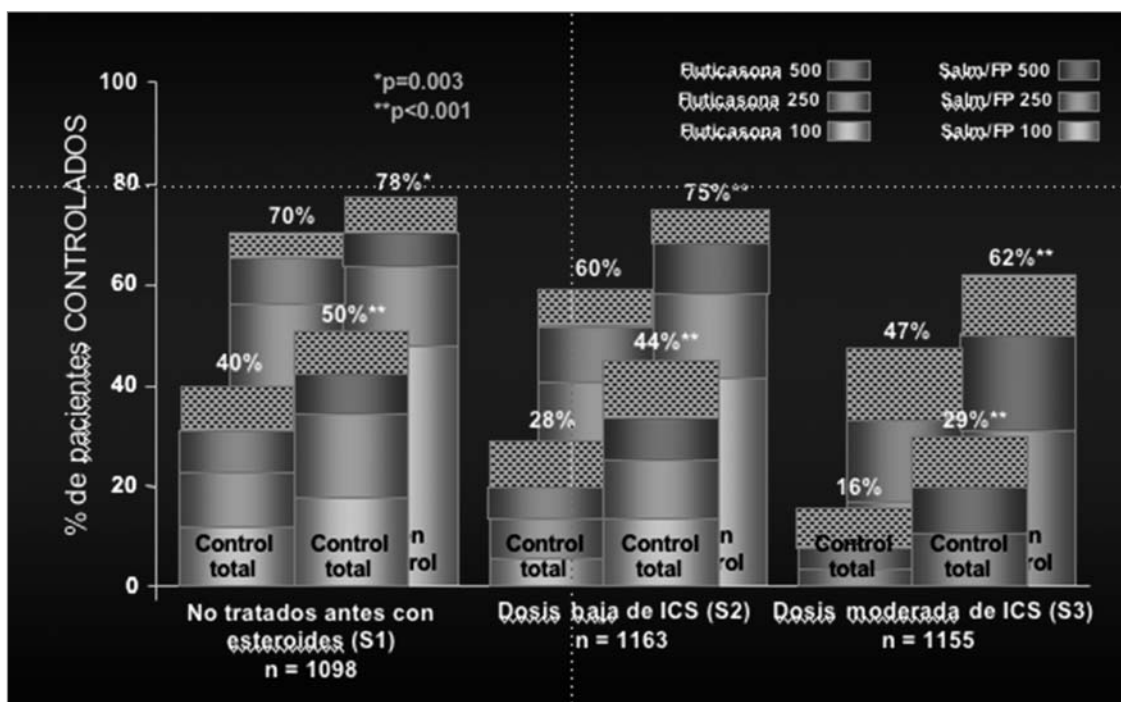


FIGURA 2. Porcentajes de pacientes tratados con fluticasona inhalada o la combinación de fluticasona/salmeterol que logran un control total (columnas en primer plano) o bueno (columna en segundo plano) del asma según los distintos niveles de intensidad del asma³.

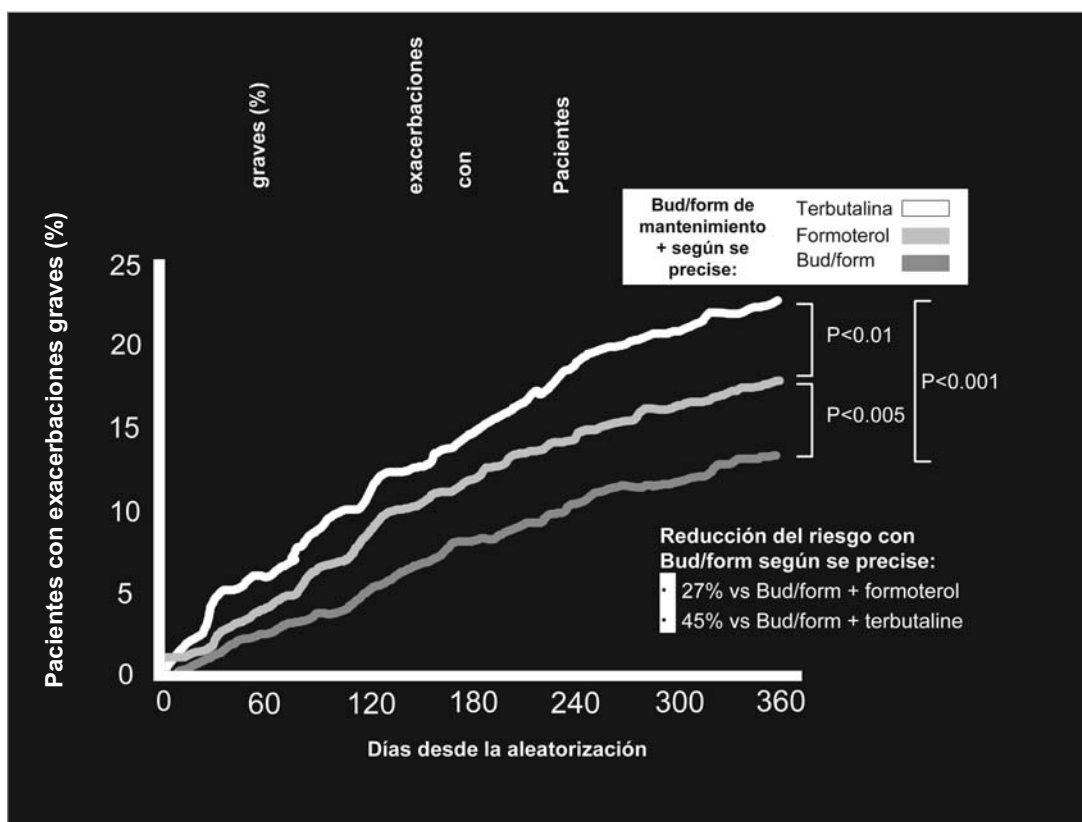


FIGURA 3. Tiempo hasta la primera exacerbación grave en sujetos asmáticos tratados con la combinación regular de budesonida/formoterol (Bud/F) y el uso de terbutalina, formoterol o de la combinación de Bud/F como tratamientos de rescate⁹.

ta un inicio de acción rápido, sobre todo en lo que concierne a los mecanismos de la inflamación aguda de las vías aéreas, como son el aumento de la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias. Sin embargo, los datos relativos a la posibilidad de lograr y mantener el control diario del asma con esta estrategia son menos sólidos. Pero, por otro lado, la dosis media de IC necesaria en el tratamiento prolongado es indudablemente inferior a la dosis media utilizada en la estrategia regular tradicional, y este aspecto puede ser relevante en el tratamiento a largo plazo del asma.

La elección entre estas dos estrategias depende de varios factores: gravedad de la enfermedad, nivel de percepción de los síntomas del asma por el paciente, actitud y preferencia del paciente sobre el autotratamiento del asma. Los pacientes que perciben bien sus síntomas y están dispuestos a controlar su enfermedad y usar la mínima dosis posible de IC pueden ser buenos candidatos para la estrategia de mantenimiento y alivio sintomático, mientras que los pacientes

con una mala percepción de los síntomas y con antecedentes de crisis de asma potencialmente mortales pueden precisar un tratamiento regular con la administración prolongada y en dosis altas de IC. Por consiguiente, las distintas estrategias ofrecen diferentes opciones de mejorar el control del asma de acuerdo con las características de la enfermedad y de cada paciente.

Una nueva combinación fija de ICS-LABA

En fechas recientes se ha desarrollado una nueva combinación fija de IC-LABA que se comercializa en muchos países europeos. Esta combinación incluye el dipropionato de beclometasona (BDP) (100 µg por inhalación) y el formoterol (F) (6 µg por inhalación). La característica principal de este compuesto es la formulación especial (en solución de HFA) que ofrece un tamaño de partícula muy pequeño, que permite que una fracción muy alta de la dosis alcance

las vías aéreas bajas. La combinación de las características de la solución de HFA y la nube de baja velocidad generada por el MDI (inhalador con válvula dosificadora) hace que la fracción de partículas pequeñas (con un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa, o MMDA, inferior a $4,7 \mu\text{m}$) sea particularmente elevada en esta nueva combinación (cerca de $40 \mu\text{g}$ de los $100 \mu\text{g}$ liberados por dosis); de ahí que la dosis de fármaco que permanece en las vías aéreas altas y que posiblemente sea la responsable de los efectos secundarios sistémicos resulte muy baja. Esto reviste particular importancia si se tiene en cuenta que la BDP tiene cierta biodisponibilidad sistémica y que el depósito de una cantidad muy pequeña en las vías aéreas altas acompañada de la difusión de una gran fracción de la dosis en las vías aéreas bajas, permite considerar a este "viejo" corticoesteroide inhalado como no muy distinto de los IC más nuevos (como la budesonida o fluticasona), con una biodisponibilidad sistémica insignificante.

Estos datos permiten considerar la equivalencia entre el BDP contenido en la formulación de HFA extrafina y el BDP presente en la formulación de CFC convencional de 1:2.5 (Figura 4)¹²: esto significa que, en términos de eficacia en las vías aéreas bajas, una dosis de $100 \mu\text{g}$ de BDP con la formulación de HFA extrafina equivale a $250 \mu\text{g}$ de BDP con la formulación de CFC convencional, y ello con un riesgo significativamente menor de efectos secundarios sistémicos.

Se han llevado a cabo algunos estudios con el fin de demostrar la eficacia de esta nueva combinación de BDP/F. Un primer estudio comparó la nueva combinación con la combinación de BDP en dosis altas con la formulación convencional de CFC más F inhalado, administrada con dos inhaladores diferentes; un tercer grupo de pacientes fue tratado con BDP solo, administrado con la formulación convencional de CFC¹³. El estudio demuestra que la nueva combinación de BDP/F resultó equivalente a la combina-

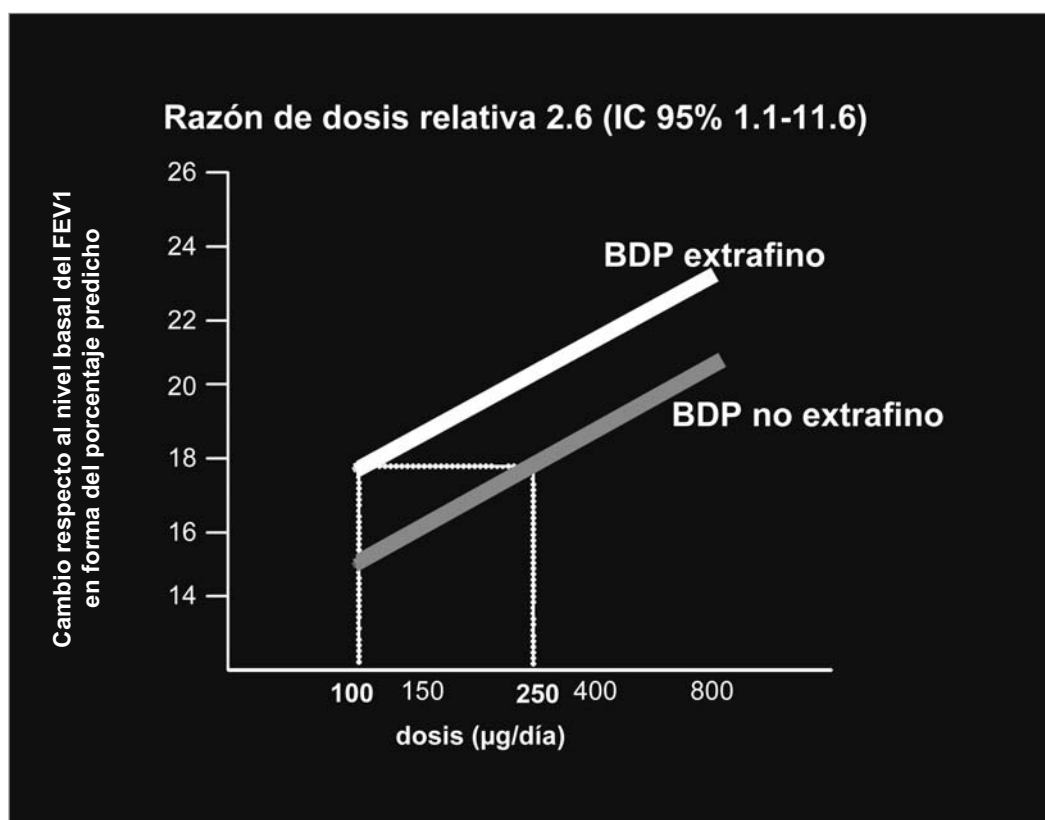


FIGURA 4. Relación dosis-efecto, en términos de aumento del FEV1, de dos formulaciones de beclometasona: la formulación convencional de CFC y el nuevo aerosol extrafina de HFA. Para conseguir el mismo efecto en el FEV1 logrado por $250 \mu\text{g}$ de beclometasona (BDP) administrados con la formulación convencional sólo se precisan $100 \mu\text{g}$ de BDP administrados con la nueva formulación extrafina de HFA¹².

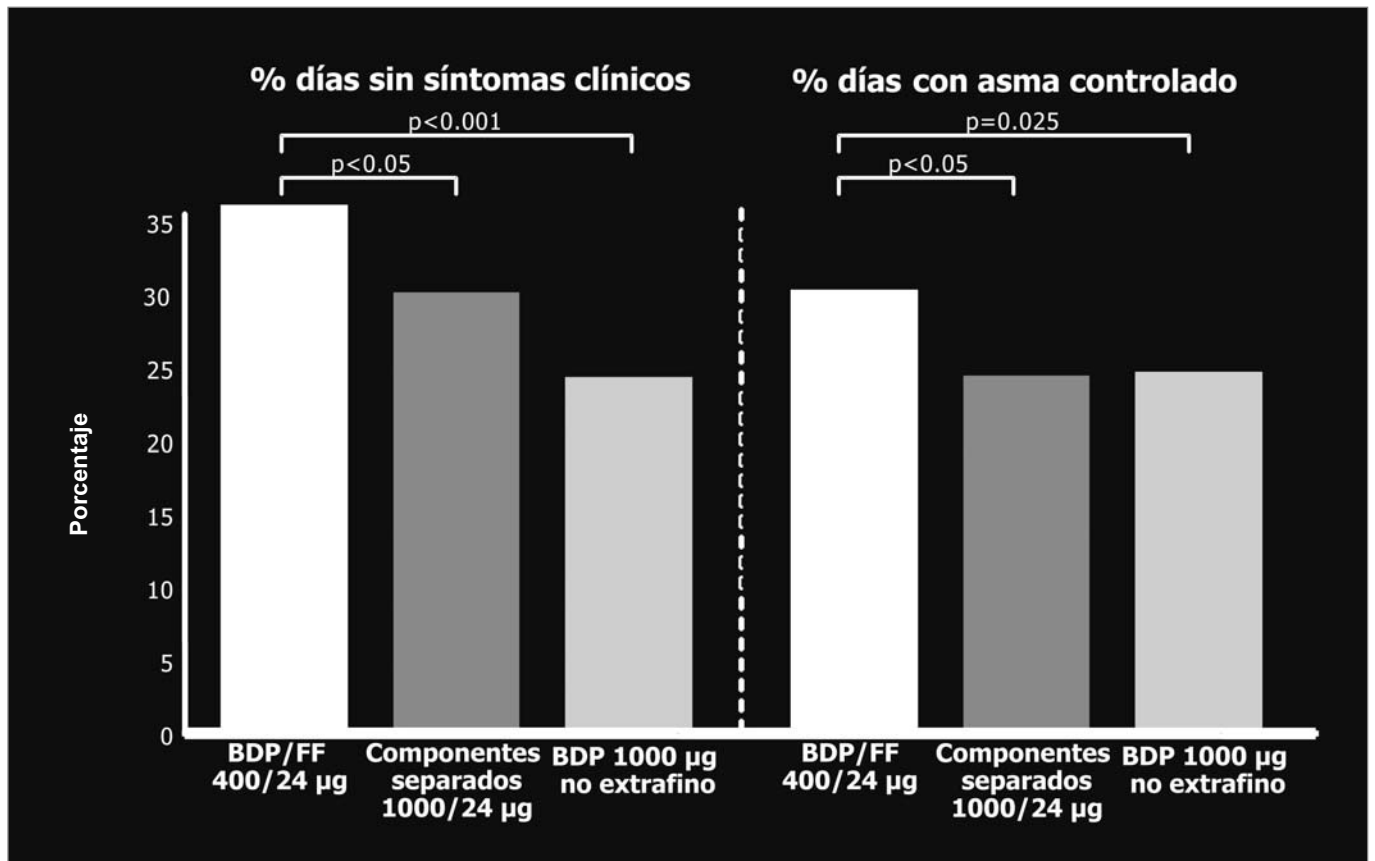


FIGURA 5. Nivel de control del asma (en términos del porcentaje de días sin síntomas clínicos o con el asma controlado) en pacientes tratados con la nueva formulación extrafina de BDP/F con HFA, la combinación convencional con dos inhaladores distintos, o una dosis alta de BDP solo¹³.

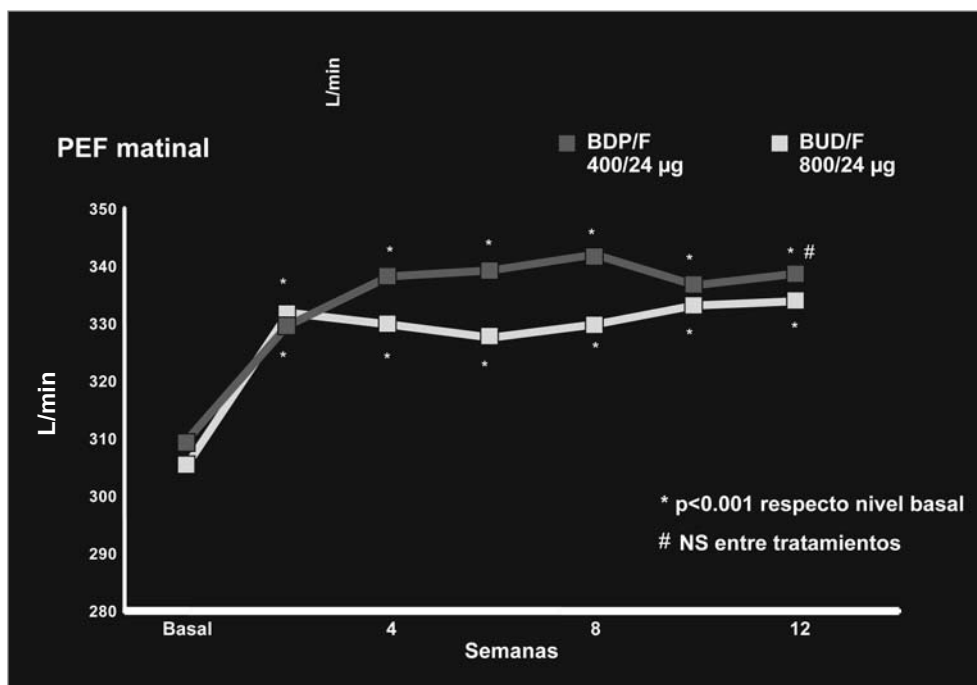


FIGURA 6. Comparación del aumento respecto al nivel basal del flujo espiratorio máximo (PEF) en personas tratadas con la nueva combinación de beclometasona/formoterol en aerosol extrafina de HFA y con la combinación convencional de budesonida/formoterol. El PEF aumentó progresivamente en ambos grupos, sin ninguna diferencia significativa entre ellos¹⁴.

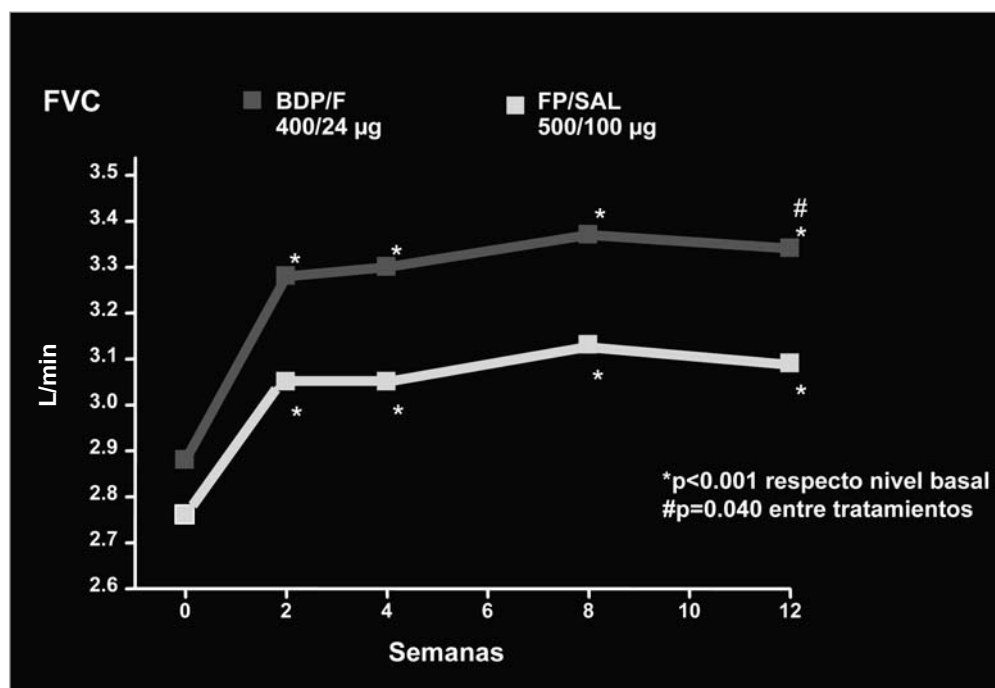


FIGURA 7. Comparación del aumento de la capacidad vital forzada (FVC) respecto a los valores basales en sujetos tratados con la nueva combinación de BDP/F administrada con el aerosol extrafino de HFA y con la combinación convencional de fluticasona /salmeterol (Flu/Sal). La Capacidad Vital Forzada (FVC) aumentó progresivamente en ambos grupos, pero dicho aumento fue significativamente mayor con la nueva combinación de BDP/F¹⁵.

ción improvisada tradicional que contiene dosis mayores de BDP, en términos de función pulmonar e incidencia de exacerbaciones graves, pero que era mejor que los comparadores en lo relativo al porcentaje de días sin síntomas y de días con el asma controlada (Figura 5). Este hecho estuvo asociado a una mejora del nivel sérico de cortisol, lo cual sugiere que el control del asma podría mantenerse al menos tan bien como con las dosis convencionales, más altas, de BDP, pero con menos efectos secundarios.

Dos estudios similares han querido demostrar la no inferioridad de esta nueva combinación comparándola con otras combinaciones comerciales de IC-LABA. El primer estudio comparó la nueva BDP/F en la formulación de HFA extrafina con la combinación de budesonida/formoterol; la razón de dosis de beclomeasona:budesonida era 400:800, que es distinta de la equivalencia tradicional descrita en la tabla de equivalencia de IC en varias directrices internacionales^{2,6,7}. Este estudio contó con la participación de más de 200 sujetos con asma moderada que no controlaban sus síntomas con dosis de IC inferiores a 1000 µg de BDP o equivalente, y tenía un diseño experimental clásico de enmascaramiento a doble ciego, asignación aleatoria y grupos paralelos, de 3 meses de duración¹⁴ El criterio principal del estudio era el PEF matinal; en ambos grupos, el PEF aumentó significativamente en pocas semanas y permaneció

más alto que el nivel basal durante todo el estudio, sin ninguna diferencia significativa entre los grupos (Figura 6). En los dos grupos se observó la misma eficacia en lo referente a los síntomas diurnos y nocturnos, así como en la incidencia de las exacerbaciones del asma. El segundo estudio utilizó el mismo diseño experimental y comparó la nueva combinación de BDP/F administrada con la formulación de HFA extrafina con la combinación de fluticasona/salmeterol¹⁵; en este estudio, la razón de dosis de BDP:fluticasona era 400:500, distinta de la equivalencia tradicional descrita en la tabla de equivalencia de IC. Las características de la población estudiada fueron idénticas a las del estudio anterior, al igual que el criterio principal de evaluación (PEF matinal). Este estudio también confirmó la equivalencia de esta nueva combinación y la combinación clásica de fluticasona/salmeterol a dosis distinta en términos de función pulmonar, síntomas del asma y exacerbaciones. Además, se observó una mejoría significativamente mayor en la Capacidad Vital Forzada con la nueva combinación de BDP/F que con la combinación de fluticasona/salmeterol (Figura 7), un resultado que avalaría la mayor eficacia en las vías aéreas bajas de la nueva formulación de HFA extrafina de BDP/F, gracias a su pequeño tamaño de partícula.

Otros estudios en curso analizan esta nueva combinación, tanto en el marco del asma como de la EPOC, sobre todo

con el propósito de demostrar la eficacia de la estrategia de "mantenimiento y alivio sintomático" con el nuevo compuesto. Se ha publicado una revisión amplia de la combinación de BDP/F¹⁶.

Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento del asma es el control clínico y funcional; éste puede evaluarse fácilmente con una evaluación integrada de la frecuencia de los síntomas, de la medicación de rescate, de la ausencia de limitaciones en la vida diaria, de la incidencia de exacerbaciones y del nivel de función pulmonar. La combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta-2 de efecto prolongado es la opción preferida en una gran mayoría de asmáticos. Existen varias estrategias farmacológicas para conseguir y mantener el control que permiten adaptar el plan terapéutico a las características del paciente o de la enfermedad. La nueva combinación de beclometasona/formoterol puede mejorar las posibilidades de mantener bajo control el asma, utilizando el corticoide inhalado a dosis bajas con una mayor eficacia clínica y un riesgo de efectos secundarios sistémicos bajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7
2. Global Initiative for Asthma. Up-date 2007. www.ginasthma.org
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170: 836-44.
4. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007; 29: 56-62.
5. Ward C, Pais M, Bish R et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309-17.
6. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008 May;63 Suppl 4:iv1-121.
7. Becker A, Lemièrre C, Bérubé D, et al; Asthma Guidelines Working Group of the Canadian Network For Asthma Care. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ*. 2005; 173(6 Suppl): S3-11.
8. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 594-9
9. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744-53.
10. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 725-36.
11. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007; 101: 2437-46.
12. Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, et al. Comparison of a new extrafine beclomethasone dipropionate HFA134a-formulated pMDI with a standard BDP CFC pMDI in adults with moderate persistent asthma. 16th Annual Meeting ERS. *Eur Respir J* 2006; 28 (suppl 50): 1236s.
13. Bonnet Gonod F, Kottakis I, Ballabio M, et al. Superior efficacy of a low dose of a fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI compared to an increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study. 16th Annual Meeting ERS. *Eur Respir J* 2006; 28 (suppl 50): 1237s.
14. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus Symbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29: 682-9.
15. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007; 62: 1182-8.
16. Paggiaro P, Nicolini G, Papi A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 161 6.