

## Asociación de fármacos en el tratamiento del asma. ¿Son realmente útiles?

C. Pellicer Císcar

Hospital Francisc de Borja. Gandía. Valencia.

Conforme avanzamos en el conocimiento del asma, somos cada vez más conscientes de la complejidad de esta entidad. De entrada, por ejemplo, nos percatamos de lo inapropiado de su denominación. El artículo determinante que le precede conjuga mal con la variedad clínica con la que ésta se manifiesta, con la profusión de posibles mecanismos etiológicos, la diversidad de factores que han sido involucrados en su patogenia e, incluso, la distinta respuesta de los pacientes a la terapéutica. Para referirnos a una entidad como ésta sería deseable, al menos, que habláramos de enfermedad asmática, respuesta asmática, etc., porque en el estado de conocimientos actual sería más fácil transmitir la complejidad de su proceso etiopatogénico y la necesidad de un enfoque terapéutico multifactorial.

Como ha ocurrido y ocurre en otras entidades nosológicas, el esquema terapéutico necesario para el adecuado control de una determinada enfermedad ha requerido, en no pocas ocasiones, la utilización de una combinación de fármacos que, de forma aditiva o secuencial, fueran capaces de frenar la génesis del proceso y su posterior desarrollo patogénico.

En lo que al establecimiento de la enfermedad asmática se refiere, el esquema terapéutico no difiere de lo expuesto. Con más razón aún, en una enfermedad como ésta, en la que la cadena de interrogantes es todavía demasiado larga: su historia natural no es bien comprendida, el papel de los genes y de la respuesta inmunológica en la infancia sigue en investigación, la estrecha relación entre atopia y asma se ha amplificado en un complejo engranaje de células y mediadores, la acción de los virus y otros posibles gémenes tampoco se conoce bien, etc.<sup>1</sup>. Sin embargo, pese a esta secuencia de luces y sombras, en los últimos años se ha avanzado mucho en su comprensión y en el conocimiento de los trastornos fisiopatológicos que determinan sus manifestaciones. Éstos, básicamente, son: inflamación de la vía aérea y disfunción del músculo liso bronquial<sup>2</sup>. Y para su control disponemos de potentes fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios.

La adecuada combinación de estos dos tipos de fármacos en función del mayor o menor grado de severidad de la enfermedad es la base sobre la que se apoya el

tratamiento farmacológico actual, según las recomendaciones publicadas por diversas Sociedades científicas<sup>3-5</sup>. Éstas resaltan también la importancia de los programas de educación de los pacientes, cuyo objetivo prioritario, en cualquier caso, es conseguir la adecuada comprensión y utilización de estos fármacos.

Pero las recomendaciones vigentes se basan en un consenso de expertos, no en evidencias demostradas y, por tanto, no están exentas de limitaciones y puntos confusos, de modo que no necesariamente su seguimiento garantiza el control óptimo de la enfermedad<sup>6</sup>. De hecho, en la bibliografía actual sigue el debate respecto a cuál es el mejor instrumento para monitorizar el estado de la enfermedad, de forma que su manejo terapéutico fuera el más apropiado<sup>7-10</sup>. ¿Cuál es, pues, el tratamiento óptimo para cada nivel de gravedad?

Afortunadamente, la mayor parte de los pacientes que visitamos en nuestras consultas presentan un asma leve<sup>11,12</sup>, y en tal caso el control de la enfermedad es posible con la administración de bajas dosis de corticoides inhalados y betaadrenérgicos, pero en los pacientes que siguen sintomáticos pese a este tratamiento o que presentan asma con mayor grado de severidad, la estrategia terapéutica ha sido motivo de estudio y controversia en los últimos años.

Los primeros trabajos al respecto fueron realizados por Greening et al<sup>13</sup> y Woolcock et al<sup>14</sup>. Estos autores estudiaron a pacientes asmáticos que permanecían sintomáticos pese al tratamiento con dosis bajas de dipropionato de beclometasona (DPB) y en los que se comparó el efecto de administrar de forma aleatoria salmeterol en diversas dosis, o bien incrementar el tratamiento con DPB. Los autores concluyeron que la adición de un agonista beta-2 de larga duración era más efectiva que el aumento de la dosis del corticoide inhalado. Sin embargo, estudios posteriores de Verbenne et al en niños asmáticos<sup>15,16</sup> y de Weersink et al<sup>17</sup> en adultos no lograron reproducir estos hallazgos.

Otros autores han aportado nuevos datos acerca de esta controversia. Pauwels et al<sup>18</sup> diseñaron un ambicioso estudio de un año de seguimiento de 852 asmáticos adultos, en situación estable y en tratamiento con dosis bajas (200 g/día) o medias (800 g/día) de budesonida (BD), y en los que compararon las repercusiones que conlleva la adición de formoterol, utilizando como variable principal la tasa de exacerbaciones. El estudio demostró que este tipo de pacientes pueden beneficiarse tanto con el incremento de la dosis de corticoides inha-

Correspondencia: Dra. C. Pellicer Císcar.  
Hospital Francisc de Borja.  
Passeig de les Germanies, 71. 46700 Gandía. Valencia.

Recibido: 2-5-2000; aceptado para su publicación: 16-5-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 491-493)

lados como con la adición de formoterol, pero en este último caso, además de disminuir el número de exacerbaciones, los pacientes mejoraban sus parámetros clínico-funcionales. Se ha constatado, además, una mejoría significativa en la calidad de vida, medida por el cuestionario AQLD, en el grupo de asmáticos en los que se asociaba formotensol y la dosis más alta de BD<sup>19</sup>.

Estudios posteriores han demostrado también el efecto beneficioso en los parámetros clínico-funcionales de este tipo de asociación, al combinar dosis variables de otra agonista beta-2 de larga duración, salmeterol, y de propionato de fluticasona como corticoide inhalado<sup>20-22</sup>, así como al utilizar un dispositivo que permite una combinación fija de ambos fármacos<sup>23</sup>.

Pero, ¿cuáles son las bases teóricas sobre las que puede sustentarse el efecto beneficioso de la adición de estos dos tipos de fármacos?

Pese a que cada uno de ellos interviene en procesos distintos de la patogenia del asma, la complementariedad entre ambos<sup>24</sup> no sólo se manifiesta en las acciones provocadas sino que también se ha comunicado una buena simbiosis en lo que a interacción farmacocinética y farmacodinámica se refiere, de modo que su administración conjunta muestra las mismas propiedades que con cada uno de los fármacos por separado, tanto en las asociaciones variables como con la utilización de un dispositivo con dosis fijas.

Los corticoides son potentes fármacos antiinflamatorios que actúan inhibiendo la activación de eosinófilos, linfocitos y otras células inflamatorias y modulando en ellas la transmisión génica, de modo que se suprime la producción de mediadores inflamatorios y se frena el proceso inflamatorio bronquial; por el contrario, los betamiméticos de acción larga son potentes broncodilatadores por su capacidad de relajación del músculo liso bronquial pero, además, se les atribuyen otras propiedades por las que pueden contribuir a mejorar la eficacia terapéutica al ser administrados junto con corticoides.

Así, es conocida la capacidad de los betaagonistas de larga acción para actuar como protectores frente a la broncoconstricción inducida por diversos estímulos, metacolina, histamina, aire frío, esfuerzo e hiperventilación<sup>25</sup>, actuando de forma sincrónica con los corticoides y consiguiendo una disminución de la hiperreactividad bronquial; sin embargo, su uso continuado induce la aparición de tolerancia a esta broncoprotección, sin modificar su acción broncodilatadora. La magnitud e importancia de este fenómeno sigue siendo motivo de controversia en la bibliografía. La mayor parte de los autores consideran que la importancia clínica de estos hechos es escasa pues no han observado cambios significativos en los parámetros clínicos de control de la enfermedad. No obstante, los mecanismos que pueden explicar estos hechos no son aún bien comprendidos y tampoco se ha clarificado el papel que la adición de corticoides puede representar en la protección frente a este efecto de tolerancia<sup>26</sup>, de modo que, por el momento, persisten algunos interrogantes respecto a la eficacia de la utilización a largo plazo de estos fármacos.

Así mismo, se ha especulado con la posibilidad de que asociaran cierto efecto antiinflamatorio a su constan-

tada acción broncodilatadora. Esta actividad ha podido ser demostrada en estudios *in vitro*, al igual que para otros agonistas beta-2 de corta acción, pero las aportaciones de los estudios realizados *in vivo* en pacientes con asma resultan mucho más controvertidas<sup>27,28</sup>. Algunos autores han comunicado una disminución en algunos marcadores de inflamación, eosinófilos y proteína catiónica de los eosinófilos en suero e, incluso recientemente, se ha resaltado la capacidad del salmeterol de provocar un ahorro en la dosis de corticoides en pacientes dependientes de éstos<sup>29</sup>. Sin embargo, cuando se analizan las variaciones en las células y marcadores de inflamación del esputo inducido, en estudios con seguimientos a corto y largo plazo<sup>30</sup>, no ha sido posible, de momento, demostrar de forma fehaciente la existencia de esta acción antiinflamatoria con la adición de betamiméticos de larga duración.

Estas discrepancias pueden, en parte, ser atribuidas a diversos aspectos metodológicos: diversidad en la selección de pacientes, variabilidad en la metodología para el estudio del esputo, etc., pero lo cierto es que se sigue sin conocer si la posibilidad de reducir la dosis de esteroides, sin deteriorarse la función pulmonar, cuando se combinan ambos tratamientos, representa un efecto antiinflamatorio adicional o bien en realidad expresa el beneficio obtenido con control adecuado del asma. Algunos autores han resaltado esta inquietud por la posibilidad de que en realidad se puedan estar enmascarando los requerimientos reales de tratamiento corticoide<sup>31</sup>.

Muy probablemente, las razones que justifican la eficacia terapéutica de la administración conjunta de betamiméticos de acción prolongada y corticoides aún son poco comprendidas y se sustentan en la identificación de las bases moleculares responsables de la interacción entre ambos fármacos, en distintos momentos del curso evolutivo de la enfermedad. El proceso inflamatorio altera el número y grado de acoplamiento de estos fármacos con sus receptores, así como la producción de diversos factores de crecimiento y mediadores relacionados con el proceso reparador. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto la capacidad protectora de los glucocorticoides en esta pérdida de número y función de receptores betaadrenérgicos pero, además, han constatado su capacidad para unirse al receptor citoplásmico y provocar una transcripción génica que permita la translocación del receptor corticoide y la expresión de nuevos receptores betaadrenérgicos. Del mismo modo, se ha puesto de manifiesto la capacidad del salmeterol para inducir la activación del receptor corticoide en determinados tipos celulares. Estos estudios, aún en desarrollo<sup>32</sup>, sugieren, no obstante, la existencia de otros posibles puntos de interacción entre ambos fármacos, cuya clarificación contribuirá probablemente a explicar algunos de los interrogantes aquí comentados y a comprender mejor la amplificación de la respuesta terapéutica que se obtiene con la administración conjunta de estos dos tipos de fármacos.

Recientemente, han sido introducidos en el tratamiento del asma los antagonistas de los receptores de los leucotrienos. Su mecanismo de actuación y su importancia en el control de la respuesta inflamatoria bronquial han

sido motivo de diversas revisiones<sup>33,34</sup>, si bien su papel en el esquema terapéutico para el tratamiento del asma aún no ha sido bien establecido y, en la actualidad, sigue en debate el lugar que deben ocupar en la propuesta de tratamiento escalonado de gravedad del asma. No obstante, la mayoría de los estudios apoyan su papel como fármaco adicional en distintos puntos del esquema terapéutico actual. Por ejemplo, como fármaco ahorrador de esteroides en los pacientes con asma moderada-severas, en el asma por aspirina, en el asma por esfuerzo, en pacientes en los que se asocia rinitis alérgica, etc.

Así pues, como se comentaba inicialmente, la complejidad de los trastornos etiopatogénicos y fisiopatológicos que actualmente se conocen como asma requieren un enfoque terapéutico multifactorial, capaz de frenar la génesis del proceso y el posterior desarrollo de la enfermedad. Mientras no dispongamos de mejores marcadores que nos reflejen el estado de la vía aérea y su grado de inflamación, en cada momento de su curso evolutivo, el tratamiento de esta enfermedad requiere la adecuada asociación de fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores, en las dosis recomendadas según la gravedad del proceso, pero las dosis óptimas para cada paciente, el momento de inicio y supresión de los esteroides, la eficacia del tratamiento a largo plazo y la capacidad de otros fármacos para modificar la historia natural del asma son interrogantes que aún no pueden ser contestados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sterk PJ, Buist SA, Woolcock AJ et al. The message from the World Asthma Meeting. *Eur Respir J* 1999; 14: 1435-1453.
2. Haley KJ, Drazen JM. Inflammation and airway function in asthma. What you see is not necessarily what you get. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1-3.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, 1995. Publication n.º 95: 3659.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Bethesda: National Institutes of Health, 1997. Publication n.º 97: 4051.
5. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 394-398.
6. Colice GL, Vanden Burgt V, Song J, Stampone P, Thompson PhJ. Categorizing asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1962-1967.
7. Sont JK. Hoe do we monitor asthma control? *Allergy* 1999; 54: 68-73.
8. Junniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
9. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, Van Krieken JHJM, Vandembroucke JP, Sterk PJ et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-1051.
10. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64-72.
11. Pellicer C, Lorente P, Valero P, Cremaes MJ, Fullana J, Perpiñá M et al. Estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de asma en una consulta neumológica de ámbito comarcal. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 167-199.
12. Espinosa de los Monteros MJ, González A, Rodríguez F, Gabriel R, Ancochea J. Análisis descriptivo (características clínicas y funcionales) de la población asmática de un área sanitaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 518-524.
13. Greening AP, Ind PhW, Northfield M, Shaw G et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-224.
14. Woolcock A, Lunback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
15. Verbene AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
16. Verbene AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-219.
17. Weersink EJM, Douma RR, Postma DS, Koëter GH. Fluticasone propionate, salmeterol, xinafoate, and their combination in the treatment of nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1241-1246.
18. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
19. Junniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Löfdahl CGA et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999; 14: 1038-1043.
20. Van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM, Mulder PGH. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54: 207-212.
21. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 257-265.
22. Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 383-389.
23. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A et al. Combined salmeterol 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 527-534.
24. Chung KF. The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting beta adrenergic agonists. *Allergy* 1998; 53: 7-13.
25. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-1108.
26. Boulet L-P, Cartier A, Milot J, Malo J-L, Laviolette M. Tolerance to the protective effects of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticoids. *Eur Respir J* 1998; 11: 1091-1097.
27. Durham S. Long-acting inhaled beta2-agonists: anti-inflammatory effects not evident during treatment of day today asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 249-250.
28. Roberts AJ, Bradding P, Britten KM, Walls AF, Wilson S, Gratzou C et al. The long-acting beta2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 275-282.
29. Nielsen LP, Pedersen B, Faurschou P, Madsen F, Wilcke JTR, Dahl R. Salmeterol reduces the need for inhaled corticosteroids in steroid-dependent asthmatics. *Respiration* 1999; 93: 863-868.
30. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 996-1001.
31. Mc Ivor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924-930.
32. Anderson GP. Interactions between corticosteroids and beta-adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 188S-196S.
33. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111: 27S-34S.
34. Busse WW, McGill KA, Horwitz RJ. Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstruction pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Supl 2): 110-115.