



Abordaje terapéutico de la vía aérea pequeña en el asma

Alfredo de Diego Damiá^{a,*} y José María Vega Chicote^b

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Alergia, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España

RESUMEN

Palabras clave:

Nuevos antiinflamatorios
Hidrofluoroalcano
Depósito pulmonar
Vía aérea pequeña
Asma

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta tanto a las vías respiratorias de mayor calibre como a los bronquiolos de menor calibre. En los últimos años se ha producido un avance importante en la terapéutica con la aparición de nuevos sistemas de inhaladores en solución, que producen partículas ultrafinas, consiguiendo un mejor depósito pulmonar en toda la vía aérea y disminuyendo el depósito orofaríngeo. Estas formulaciones han permitido una mayor eficacia en la broncodilatación pero, sobre todo, un mayor efecto antiinflamatorio. La utilización de esteroides y b₂-adrenérgicos de acción prolongada en formulación ultrafina, bien sea de forma aislada o en combinaciones de dosis fijas, mejora la distribución de los fármacos por todo el árbol bronquial, consiguiendo un mayor efecto terapéutico con menores dosis de fármacos. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos han demostrado su efecto sobre las vías aéreas pequeñas de los asmáticos, tanto en estudios de resistencia pulmonar y volúmenes pulmonares como utilizando técnicas de imagen.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Therapeutic approach to the distal airways in asthma

ABSTRACT

Keywords:

New antiinflammatory agents
Hydrofluoroalkane
Lung deposition
Small airways
Asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease that affects both the large-caliber airways and the smaller-caliber bronchioles. In the last few years, a major therapeutic advance has been made with the development of new systems of inhalation solutions, which produce extra-fine particles, achieving better lung deposition throughout the airways and reducing oropharyngeal deposition. These formulations have improved the effectiveness of bronchodilation and particularly the antiinflammatory effect. The use of long-acting b₂-adrenergic steroids in extra-fine formulation, whether alone or in combinations of fixed doses, improves drug distribution throughout the bronchial tree, enhancing the therapeutic effect with lower doses of drugs. Leukotriene receptor antagonists have shown their effect on the small airways in asthmatic patients, both in studies of pulmonary resistance and pulmonary volumes and in imaging studies.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea que se acompaña de hiperrespuesta bronquial y obstrucción parcialmente reversible al flujo aéreo. Los cambios inflamatorios y la remodelación bronquial son característicos de la enfermedad y contribuyen al fenotipo asmático. Las directrices de GINA reconocieron, ya en el año 2002, que los cambios inflamatorios, tanto crónicos como agudos, están distribuidos irregularmente en todas las partes de las vías

aéreas, incluidas las vías más pequeñas (< 2 mm). Estas alteraciones suceden en todos los niveles de gravedad del asma¹. Los componentes implicados en la patogénesis del asma están presentes en cualquier parte de las vías respiratorias donde los alérgenos naturales poseen partículas de tamaños capaces de alcanzar las vías aéreas más pequeñas². Los receptores de esteroides se localizan también en la mayoría de las células de las vías aéreas y su densidad aumenta a medida que nos alejamos de los bronquios centrales³. Este hallazgo tiene importantes implicaciones en el tratamiento, dado los problemas que existen para que la medicación inhalada llegue a la zona afectada. El objetivo fundamental del tratamiento es el control adecuado de la enfermedad que se obtiene en la mayoría de los pacientes mediante la combinación progresiva y adecuada de esteroides inhalados y

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dediego_alf@gva.es (A. de Diego Damiá).

β_2 -adrenérgicos de larga duración^{4,5}; sin embargo, estudios epidemiológicos que representan de forma más fidedigna la situación en la vida real muestran que, habitualmente, el asma no está suficientemente controlada, posiblemente porque los pacientes que representan a la población general se comportan de manera diferente a aquellos incluidos en ensayos clínicos aleatorios controlados. Una reciente publicación que evalúa el control del asma en diferentes países europeos cifra el mal control del asma entre el 20 y el 67% de los enfermos, confirmando anteriores observaciones⁶. Entre las diversas causas que justifican el fracaso en el control del asma figura la dificultad de conseguir un depósito adecuado de los fármacos en las zonas distales del árbol bronquial. En los últimos años, se han producido cambios importantes en la formulación y desarrollo de nuevos fármacos con acción antiinflamatoria y broncodilatadora cuyo lugar de acción principal son las vías aéreas pequeñas y que han supuesto una mejoría en la eficacia del tratamiento del asma.

Modificaciones en las características de los fármacos para facilitar su efecto en las vías aéreas pequeñas

Los clásicos inhaladores de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés) son sistemas en los que el medicamento es pulverizado en partículas que, posteriormente, son suspendidas en un propulsor líquido, inicialmente clorofluorocarbonos (CFC). El Protocolo de Montreal de 1987 estableció la prohibición de nuevos dispositivos que utilizaran CFC y su sustitución progresiva por hidrofluoroalcanos (HFA). Este tipo de inhaladores en suspensión tienen que ser agitados antes de su uso. Recientemente se han desarrollado MDI en solución, lo que significa que el medicamento que se administrará está disuelto en la formulación del propulsor/cosolvente, por lo que utilizando la concentración del fármaco y el tamaño de válvula adecuado se puede generar un aerosol con una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas que permitirá depositar el medicamento en zonas más distales del árbol bronquial⁷; mientras en los antiguos MDI en suspensión CFC el diámetro medio de las partículas de esteroides oscilaba entre 2,6 y 4,5 μm y el depósito pulmonar del fármaco no llegaba al 20%, con los nuevos corticoides en solución HFA el diámetro de partícula es de 1,0-1,2 μm y el depósito varía entre el 52 y el 68% de la dosis liberada, disminuyendo considerablemente el impacto en la orofaringe⁸. Por otra parte, la fuerza con que dispara un inhalador convencional es de 100 mN, mientras que los nuevos sólo requieren 30 mN. La temperatura media en la pared posterior de la garganta, de una inhalación de una suspensión de corticoide, con un MDI clásico es de aproximadamente de -17°C , mientras que es de 3°C con una solución de beclometasona HFA⁹. Es de suponer que un inhalador que dispara con menos fuerza y está menos frío sea mejor aceptado por los pacientes. Otra característica de estos nuevos inhaladores es que las pequeñas partículas permanecen en suspensión durante más tiempo, lo que es una ventaja para los pacientes con una mala coordinación; en un estudio se comprobó que incluso en casos con una mala técnica de inhalación o con bajos volúmenes pulmonares, las cifras obtenidas eran más del doble de las que se obtenían con los inhaladores convencionales¹⁰.

Se podría esperar que el mayor depósito en las zonas distales del pulmón acarrearía un aumento de los efectos adversos de los esteroides por una mayor absorción sistémica; sin embargo, los ensayos clínicos realizados no confirman esta sospecha, ni cuando se utilizan esteroides solos¹¹ o en combinación¹², incluso con este tipo de preparados se produce una menor inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que con una dosis equipotente de una formulación convencional¹³.

Fármacos broncodilatadores y vías aéreas pequeñas

La obstrucción bronquial en las vías aéreas pequeñas se debe a un conjunto de mecanismos que incluyen fundamentalmente un aumento en la contractilidad muscular, infiltrado inflamatorio y una remodelación de su composición estructural. Las modificaciones en la

capacidad contráctil del músculo liso de la vía aérea han sido desde siempre objetivo de estudio y tratamiento en el asma. En este sentido, cabe pensar que la contribución de las vías pequeñas es aún mayor si se tiene en cuenta que en esta zona existe una capa muscular más desarrollada y su efecto se ve amplificado desde un punto de vista mecánico por la ausencia de cartílago. Los estudios con radioisótopos han mostrado que la densidad de receptores β_2 es mucho mayor en las zonas más periféricas; sin embargo, los trabajos clásicos de función respiratoria demostraban que el efecto principal de los β_2 agonistas tenía lugar en las vías aéreas grandes.

Se creía que este hecho se debía a la dificultad de medir los cambios en las resistencias periféricas con los métodos disponibles; sin embargo, tanto los estudios *in vitro*, utilizando tiras de parénquima pulmonar, como, más recientemente, los estudios *in vivo* con técnicas radiológicas han podido demostrar que este grupo de fármacos modifica la función de las vías aéreas pequeñas. En un trabajo de Laurent¹⁴, la administración de isoprenalina inhalada en pacientes con asma moderada no produjo ningún cambio en el atrapamiento aéreo basal o tras la exposición a histamina, a pesar de observarse un aumento significativo en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) superior al 20%. En un estudio similar¹⁵ que analiza los efectos de salbutamol (200-400 μg) o procaterol (20-40 μg), a las pocas horas de su administración no se observaron cambios significativos ni en la intensidad del atrapamiento aéreo ni en el grosor de la pared de los bronquiolos a pesar de una mejoría en el FEV_1 del 13%. Otros autores¹⁶ han podido demostrar que el atrapamiento aéreo inducido por estímulos inespecíficos, como la metacolina, sí que disminuye tras la inhalación de β_2 -agonistas. Estas diferencias se han justificado por la mayor efectividad sobre el broncoespasmo frente a la ausencia de efecto en las vías con más remodelación.

Los estudios *in vitro*¹⁷ utilizando tiras finas de pulmón humano muestran que la administración de albuterol produce una relajación que se acompaña de una disminución rápida de su acción como consecuencia de una desensibilización dependiente de la dosis de los receptores β_2 y revierte tras la exposición a esteroides.

La aparición de nuevos agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración (formoterol y salmeterol) ha mejorado su eficacia al tiempo que permite dosificaciones más prolongadas. En los últimos años, se han desarrollado nuevas moléculas, como el carmoterol o el indacaterol, que presentan una mayor selectividad y afinidad por los receptores β_2 . En el caso del carmoterol, el efecto dura 24 h y el depósito periférico aumenta hasta un 41%. El indacaterol, con unas propiedades similares, ha mostrado su efecto en las vías aéreas pequeñas en tiras de parénquima pulmonar humano precontraídas con carbacol. Aunque estas preparaciones no pueden distinguir el efecto del fármaco sobre el músculo liso de otros receptores en vasos o células del parénquima, lo cierto es que si se demuestra su acción *in vivo* se abre una nueva vía terapéutica en una zona donde los β_2 -agonistas clásicos no actuaban.

En un estudio comparativo en pacientes con asma leve moderada del efecto broncoprotector frente a metacolina de formoterol¹⁸ empleando diferentes dispositivos (CFC.pMDI, HFA.pMDI, polvo seco) o placebo, todos ellos disminuyeron de forma significativa la hiperrespuesta bronquial y produjeron un grado similar de broncodilatación. En el mismo estudio, se analizó el efecto sobre la función en las vías aéreas pequeñas, medida por oscilometría de impulsos que mostró un efecto significativo en las resistencias periféricas similar entre los tres dispositivos.

Este trabajo confirma los resultados en preparados experimentales y que los nuevos β_2 -agonistas de larga duración actúan también en las vías aéreas periféricas.

Efecto de los esteroides y la combinación esteroides- β_2 -agonistas sobre la inflamación y la remodelación de las vías aéreas pequeñas

La inflamación crónica de las vías aéreas pequeñas en el asma se caracteriza por un infiltrado celular predominantemente eosinofílico,

así como cambios estructurales, que constituyen la base de la remodelación: hiperplasia-hipertrofia del músculo liso, fibrosis subepitelial y destrucción epitelial. Los corticoides inhalados son el tratamiento más eficaz para revertir estos efectos, pero su eficacia se ve contrarrestada por las dificultades en alcanzar un depósito mayor y por su capacidad para unirse a los receptores en las vías más distales.

Los esteroides inhalados tradicionales, como son la budesonida, fluticasona o beclometasona, presentan un índice bajo de depósito pulmonar. Es por este motivo que, dada su alta efectividad, se cree que el efecto se produciría fundamentalmente sobre las vías aéreas más grandes. El desarrollo de nuevos esteroides inhalados con formulaciones que permiten un depósito periférico mayor ha contribuido a conocer mejor el efecto de los esteroides sobre las vías pequeñas.

Hasta el momento, los esteroides que se han asociado con HFA como propulente son la flunisolida, la ciclesonida y el dipropionato de beclometasona. Los efectos de HFA-flunisolida en las vías aéreas pequeñas se han demostrado tanto en su expresión sobre la función respiratoria como en los efectos sobre la inflamación de esta zona. Así, en un estudio realizado por Hauber¹⁹, la administración de 680 µg diarios durante 6 semanas en 12 pacientes con asma leve-moderada produjo una reducción significativa del número de eosinófilos en la mucosa de las vías aéreas pequeñas ($51,5 \pm 5,0$ cel/mm² frente a $14,6 \pm 3,2$ cel/mm²). Este efecto era significativamente mayor que el observado en las vías aéreas grandes ($57,1 \pm 4,1$ cel/mm² frente a $22,1 \pm 3,6$ cel/mm²). De la misma forma, el número de células asociadas a la producción de citocinas y quimiocinas relacionadas con la inflamación eosinofílica, como son la eotaxina y la interleucina 5 (IL-5), disminuyeron de forma más significativa en la zona distal. Desde el punto de vista funcional, el estudio de la afectación distal se realizó mediante el cálculo del flujo espiratorio máximo (FEF)₂₅₋₇₅, un parámetro no siempre específico, pero probablemente el más empleado, y se observó una mejoría tras el tratamiento con un cambio absoluto de 0,32 l. Este cambio estaba correlacionado sólo con los cambios en la inflamación de las vías aéreas pequeñas. El mismo grupo de trabajo publicó posteriormente un estudio realizado en la misma muestra de pacientes analizando los efectos del HFA-flunisolida sobre la remodelación bronquial. En este estudio se obtuvieron mediante biopsia bronquial y transbronquial, piezas de mucosa en las que se determinó, mediante inmunocitoquímica, la presencia y cantidad de colágeno, colágeno III, α -actina y TGF- β . En situación basal, existía un aumento similar en colágeno III, TGF- β y α -actina en las muestras obtenidas en las vías aéreas grandes y pequeñas mientras que el colágeno total sólo aumentaba en las vías centrales. Tras el tratamiento, sólo se produjo una disminución significativa en el área ocupada con α -actina muscular lisa en las vías aéreas pequeñas, que se correlacionaba con la mejoría en el FEF₂₅₋₇₅. Estos hallazgos, además de corroborar la presencia de fenómenos de remodelación en las vías aéreas pequeñas en el asma, demuestran un efecto de los esteroides dirigido de forma específica a las células musculares lisas y los miofibroblastos frente a una menor acción sobre la matriz extracelular²⁰.

El efecto de HFA-dipropionato de beclometasona (HFA-BDP), que actúa como profármaco al metabolizarse en el parénquima pulmonar, sobre las vías aéreas pequeñas, tanto de forma aislada como en combinación con formoterol, ha sido motivo de múltiples estudios. Los primeros ensayos comparativos analizaban de forma semicuantitativa los cambios producidos en la atenuación pulmonar radiológica, obtenida mediante tomografía computarizada (TC), como expresión del atrapamiento aéreo y afectación periférica. En un estudio llevado a cabo en 31 pacientes con asma moderada, no tratados previamente con esteroides, se midieron los cambios radiológicos producidos tras la administración de metacolina, antes y después de 4 semanas de tratamiento con HFA-BDP. Se observó que el atrapamiento aéreo provocado por la metacolina disminuía de forma significativamente mayor en los pacientes tratados con HFA-BDP frente a CFC-BDP, lo que indicaba un efecto mayor en las vías aéreas pequeñas. Por el contrario, no se observaron diferencias entre ambos dispositivos si se anali-

zaba la función respiratoria mediante el FEV₁ o la propia respuesta broncoconstrictora²¹.

Con posterioridad, un estudio similar, que comparaba los efectos de HFA-BDP y fluticasona administrados durante un período largo de 3 meses, demostró una disminución significativa del atrapamiento aéreo en las zonas posteriores pero no pudieron observar diferencias entre ambos fármacos, lo que sugería que el tamaño de la partícula no es el condicionante principal a medio plazo y que otros mecanismos distintos del depósito periférico deberían analizarse. Al igual que otros estudios previos, no se observaron cambios en las medidas funcionales ni correlación alguna con los cambios radiológicos²².

El estudio diferencial de las resistencias pulmonares mediante oscilometría de impulsos ha permitido separar el componente correspondiente a las vías aéreas pequeñas. Su utilización ha servido asimismo para demostrar que el tratamiento con HFA-BDP produce una mejoría significativamente mayor en los índices de afectación del área más periférica mientras que los parámetros que recogen la función de las vías más grandes no se ven modificados.

La terapia combinada de esteroides inhalados y β_2 -adrenérgicos de larga duración ha demostrado ampliamente su eficacia en el asma moderada y grave. El desarrollo de formulaciones combinadas de BDP y formoterol mediante la tecnología de formulación tipo Modulite que utiliza HFA-134a como propulente ha permitido desarrollar partículas extrafinas de 100 µg de BDP y 6 µg de formoterol con una eficacia similar. Los estudios de depósito pulmonar mediante escintigrafía marcada con ^{99m}Tc han demostrado unos valores de depósito pulmonar del 34%, muy superiores a los observados con las combinaciones con partículas más grandes²³.

Los efectos de la terapia combinada de HFA-BDP/F en el control del asma han mostrado su superioridad frente a cada uno de los componentes por separado, fundamentalmente en los parámetros clínicos como son los días libres de síntomas o las exacerbaciones. El índice terapéutico es mayor al reducir la dosis necesaria y, por tanto, presenta una menor tasa de efectos secundarios. Los estudios del efecto de la terapia combinada en las vías aéreas pequeñas también han mostrado su eficacia. La hiperrespuesta bronquial inespecífica ha sido considerada por algunos autores como expresión indirecta de afectación distal; en este sentido, un estudio ha demostrado una reducción significativamente mayor tras la administración de 400/24 µg HFA BDP/F durante 12 semanas frente a FP/S en pacientes con asma moderada²⁴. Este efecto se acompañaba, en los pacientes tratados con HFA BDP/F, de una reducción en el volumen de cierre medido con la curva de lavado de nitrógeno, lo que confirmaba la mayor eficacia distal de esta combinación. La correlación entre los índices de afectación funcional de las vías aéreas pequeñas y la mejoría en el control del asma, al utilizar formulaciones extrafinas de BDP, se ha recogido también en los trabajos de Thongngarm²⁵.

Se ha demostrado que la inhalación de dipropionato de beclometasona/formoterol (BDP/F)100/6 µg, disueltos en hidrofluoroalcano y administrados mediante un inhalador presurizado de dosis medida, produce un depósito pulmonar elevado y homogéneo de beclometasona y formoterol en todas las vías aéreas, independientemente de su diámetro, tanto en sujetos normales como en asmáticos²³.

Un trabajo inicial en 219 asmáticos donde se compara la formulación extrafina en pMDI de BDP/F 100/6 µg con un dispositivo de polvo seco budesonida/formoterol, 200/6 µg, no encuentra diferencias significativas en las respuestas de ambos grupos, concluyendo que ambas formulaciones son equivalentes en términos de eficacia y seguridad¹². Otro estudio posterior del mismo grupo compara, en 228 asmáticos, el inhalador HFA extrafino de BDP/F 100/6 µg frente a fluticasona/salmeterol (FP/S) 125/25 en MDI. Se comprueba que la nueva formulación no es inferior a la combinación FP/S existente en el mercado en términos de eficacia y seguridad, con la ventaja añadida de que tiene un inicio más rápido de la broncodilatación²⁷.

La ciclesonida es un esteroide no halogenado que se libera como fármaco inactivo y que requiere ser convertido a su metabolito activo,

desisobutyl ciclesonida, por la acción de esteroides localizadas en el parénquima pulmonar. Debido a su farmacocinética, la ciclesonida requiere de un depósito mayor en la vía aérea pequeña para poder ser eficaz. Por este motivo, su formulación como HFA-ciclesonida extrafina permite aumentar su depósito pulmonar (52%) tal y como ha sido demostrado mediante escintigrafía. Los estudios de distribución combinando la gamma escintigrafía bidimensional con el SPECT tridimensional han mostrado que el depósito tiene lugar sobre todo en las zonas más periféricas. Al igual que ocurría con otros esteroides, un trabajo llevado a cabo en 9 pacientes con asma moderada-leve que recibieron tratamiento con 320 µg de ciclesonida con el fin de analizar su efecto en las vías aéreas pequeñas demostró que el atrapamiento aéreo inducido por metacolina disminuía de forma significativa en los pacientes tratados²⁸. Del mismo modo, se observó una reducción en la concentración del óxido nítrico (NO) alveolar en aire espirado. Desgraciadamente, otros parámetros funcionales como el volumen de cierre medido con la pendiente de la curva de lavado de nitrógeno o la pendiente de descenso de la FVC o la CVI posmetacolina no se vieron modificados.

En un estudio que analiza la función de las vías aéreas periféricas mediante oscilometría de impulsos, Hoshino et al²⁹ observaron que el tratamiento con ciclesonida mejoraba de forma significativa la resistencia de las vías aéreas pequeñas, al tiempo que disminuía los niveles de eosinofilia en esputo.

La hiperrespuesta bronquial frente a estímulos indirectos como el AMP (adenosina 5 monofosfato) refleja de forma más específica la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. La utilización de partículas más pequeñas de AMP sirve, por tanto, para diferenciar mejor la inflamación de las vías más distales. Al estudiar las diferencias observadas en el tratamiento durante 4 semanas con HFA-ciclesonida o fluticasona frente al estímulo con partículas pequeñas o grandes de AMP en pacientes con asma leve-moderada, no se observan diferencias entre ambos fármacos, tanto si se utilizan partículas grandes como pequeñas de AMP. Sin embargo, si se analizaba el subgrupo de pacientes en los que se pudo obtener una PC20 a AMP, la ciclesonida mejoraba la respuesta a la inhalación de partículas pequeñas en 1,74 (DD) mientras que fluticasona sólo mejoraba la hiperrespuesta a AMP si se utilizaban partículas grandes³⁰. Estos resultados son doblemente interesantes ya que permiten diferenciar la respuesta de las vías aéreas grandes o pequeñas, según el tamaño del estímulo, al tiempo que confirman que en aquellos pacientes con hiperactividad a AMP la ciclesonida produce una mejoría significativa si se utilizan partículas pequeñas.

La determinación fraccionada del componente bronquial y alveolar del NO en aire exhalado también se ha utilizado como medida del efecto de los esteroides en las vías aéreas pequeñas. En un estudio comparativo frente a fluticasona, ésta redujo de forma significativamente mayor el componente alveolar que la ciclesonida mientras que la mejoría en el componente bronquial fue similar en ambos casos³¹. Estas diferencias irían en contra de lo expuesto anteriormente y sólo se justifican por las dificultades y la variabilidad en esta técnica para expresar la patología de las vías pequeñas. También se han tratado de explicar por la existencia o no de remodelación. En los pacientes tratados con esteroides existe una correlación entre la producción de NO en zona alveolar y la heterogeneidad en la distribución de la ventilación medida por la pendiente de la curva de nitrógeno. Esta correlación no se modifica con la utilización de dosis altas de esteroides, lo que indica que cuando se establecen alteraciones estructurales de remodelación resulta difícil modificar el componente alveolar³². Por el contrario, en pacientes con anomalías no estructurales en la función acinar se observa una mejoría en la fracción alveolar del NO al cambiar a una formulación extrafina. Esta mejoría se correlaciona con la menor heterogeneidad en la distribución³³.

El efecto de los esteroides inhalados también se ha estudiado en modelos experimentales de asma con sensibilización alérgica. En estos modelos, la ciclesonida inhibe el aumento en eosinófilos inducido tras la exposición a alérgeno al tiempo que disminuye la síntesis de alfa actina muscular³⁴.

De todo lo expuesto anteriormente, se deduce que las vías aéreas pequeñas constituyen una localización fundamental en el efecto de los esteroides inhalados tanto de forma aislada como en combinación. El desarrollo de fármacos con mayor afinidad por receptores periféricos y las formulaciones que permiten un depósito pulmonar mayor van a aumentar la eficacia de estos fármacos. El mayor o menor predominio de los fenómenos inflamatorios sobre la remodelación establecida condiciona, al menos en los estudios a corto y medio plazo, su mejor índice terapéutico. Son necesarios estudios a más largo plazo que analicen el efecto sobre la remodelación de las vías aéreas pequeñas.

Efectos de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos en las vías aéreas pequeñas

El papel de los antagonistas de los leucotrienos en el tratamiento del asma sigue siendo controvertido. Actualmente los corticoides inhalados son la base del tratamiento de control del asma, pero se sabe que hay un porcentaje de pacientes que responden mejor a montelukast. En un estudio con 126 niños asmáticos, se observó que, tomando como criterio de mejoría un aumento del 7,5% del FEV₁, el 23% respondían sólo al tratamiento con fluticasona, el 5% sólo al tratamiento con montelukast y un 17% a ambos medicamentos; pero lo más sorprendente: el 55% de ellos no respondían a ninguno de los tratamientos. Quizás habría que plantearse si el criterio de mejoría (aumento del FEV₁) es el más adecuado. En otro trabajo reciente que estudia 165 niños asmáticos no suficientemente controlados con corticoides inhalados, se determina cuál de las estrategias actualmente recomendadas es mejor: aumentar la dosis de esteroides, asociar betaagonistas de larga duración o asociar tratamiento con montelukast; los criterios de mejoría fueron: exacerbaciones, días sin síntomas y FEV₁. Las conclusiones del estudio resaltan que casi todos los niños respondieron al aumento de la terapia (161 de 165) y que añadir betaagonistas de larga duración es más probable que consiga una mejor respuesta, pero que hay muchos niños que responden mejor al aumento de la dosis de esteroides o al montelukast³⁵. La probabilidad de mejor respuesta a betaagonistas fue del 52% si lo comparamos con montelukast (mejor respuesta el 34%; p = 0,02) y del 54% si lo comparamos con el aumento de esteroides (32%; p = 0,004). Estos estudios recalcan los diferentes fenotipos del asma, pero también siembran dudas sobre si las medidas de función pulmonar utilizadas son capaces de detectar todos los cambios que se producen en la vía aérea.

Trabajos previos ya habían demostrado que el montelukast es capaz de disminuir el volumen residual, la relación capacidad pulmonar total/volumen residual, la resistencia de la vía aérea (Raw) y aumentar la conductancia específica (Sgaw), cuando se compara con placebo en niños asmáticos³⁶. Otros autores, utilizando análisis de imágenes de TC de alta resolución, realizadas a volumen residual antes y después de inhalar metacolina, comprueban que el tratamiento con montelukast durante 4 semanas produce cambios radiográficos compatibles con una mejoría en la función de la vía aérea pequeña (disminución en el atrapamiento aéreo regional) que no se ven en el grupo placebo, pero no hay diferencia significativa en los bronquios grandes (> 2 mm) ni en la medida de FEV₁ ni reducción en la hiperreactividad regional a metacolina (incremento del atrapamiento aéreo producido por la broncoconstricción)³⁷. Los efectos beneficiosos observados en estos estudios podrían deberse a que los leucotrienos son potentes broncoconstrictores de la vía aérea pero con una potencia 30 veces superior en las vías aéreas pequeñas que en las vías grandes³⁸.

Puntos clave

- Los cambios en la formulación y desarrollo de nuevos fármacos con acción antiinflamatoria y broncodilatadora cuyo lugar de acción principal son las vías aéreas pequeñas han supuesto una mejoría en la eficacia del tratamiento del asma.

- Los broncodilatadores de acción prolongada disminuyen el atrapamiento aéreo como consecuencia de un mayor depósito en las vías aéreas pequeñas.
- Los esteroides extrafinos inhalados con dispositivos que contienen HFA como propelente (dipropionato de beclometasona, flunisolida o ciclesonida), solos o en combinación con broncodilatadores de larga duración, presentan una mayor eficacia terapéutica relacionada con su efecto en las vías aéreas pequeñas.

Conflicto de intereses

El Dr. de Diego declara no tener ningún conflicto de intereses; el Dr. Vega declara haber participado como ponente en actividades científicas patrocinadas por Astra-Zeneca España, GSK, Stallergenes España, MSD y Allergopharma Merck Serono.

Bibliografía

1. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:44-51.
2. Bacsí A, Choudhury BK, Dharajiyi N, Sur S, Boldogh I. Subpollen particles: carriers of allergenic proteins and oxidases. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:844-50.
3. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:771-82.
4. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy.* 2007;62:102-12.
5. Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy.* 2007;62:95-101.
6. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a realworld evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1360-7.
7. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFCfree HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998;12:1346-53.
8. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: Does it matter? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:S88-93.
9. Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm.* 1999;186:3-12.
10. Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104 Suppl:250-2.
11. Van Schayck CP, Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. *Int J Clin Pract.* 2004;58:678-88.
12. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007;29:682-9.
13. Ohbayashi H. One-year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. *Respiration.* 2007;74:146-53.
14. Laurent F, Latrabe V, Raheison C, Martham R, Tunon de Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol.* 2000;10:1404-10.
15. Ito R, Yokoyama A, Hamada H, Yasukura Y, Kohno N, Higaki J. Effect of inhaled bronchodilators on air trapping in patients with stable asthma. *J Asth.* 2006;43:125-9.
16. Beigelman-Aubry C, Capderou A, Grenier PA, Straus C, Becquemin MH, Similowski T, et al. CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume. *Radiology.* 2002;223:181-7.
17. Cooper P, Panettieri RA Jr. Steroids completely reverse albuterol induced beta2 adrenergic receptor tolerance in human small airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:734-40.
18. Langley SJ, Houghton CM, Singh SD. Bronchoprotective and bronchodilator effects of an HFA pMDI vs. a CFC pMDI and a DPI containing formoterol in asthma patients. *Respiration.* 2005;72:35-7.
19. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Danda R, Servi RJ, Christodoulopoulos P, et al. Effects of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:58-63.
20. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Dhanda R, Servi RJ, et al. Evidence of remodelling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:983-9.
21. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, Greaser LE, Haywood UM, Sayre JW, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorobechlometasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104 Suppl:258-67.
22. Tunon de Lara JM, Laurent F, Giraud V, Perez T, Aguilaniu B, Mezine H, et al. Air trapping in mild and moderate asthma: effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:583-90.
23. De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, Monno R, Herpich C, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23:137-48.
24. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy.* 2010;65:897-902.
25. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossak WS, Nelson HS. HFA-134A beclomethasone or CFC fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma.* 2005;42:257-63.
26. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High Lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Resp Med.* 2006;100:375-84.
27. 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.
28. Cohen J, Douma WR, Hacken NHT, Vonk JM, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J.* 2008;31:1213-20.
29. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int.* 2010;59:59-66.
30. Cohen J, Postma DS, Douma WR, Vonk JM, De Boer AH, Ten Hacken NH. Particle size matters: diagnostic and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J.* 2010. En prensa.
31. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelaine, Turjanmaa V, Moilanen E. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18:635-9.
32. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:611-6.
33. Verbanck S, Schuermans D, Pavia M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:340-6.
34. Leung SY, Eynott P, Puntea N, Chung KF. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:989-96.
35. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010;362:975-85.
36. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefer SJ, Gelfand EW. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:541-9.
37. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:307-15.
38. Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, Devillier P. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:887-94.