

EDITORIALES

Tratamiento de mantenimiento y paliativo con un solo inhalador (SMART) para controlar el asma en la práctica general: ¿dónde nos encontramos?

Véase el artículo relacionado de Riemersma y cols. en la página 50

****Mike Thomas^a, Ian Pavord^b**

^a GP Michinhampton, Gloucs UK; Professor of Primary Care Research, University of Southampton, Southampton, Reino Unido

^b Consultant Physician and Honorary Professor of Medicine Department of Respiratory Medicine, Thoracic Surgery and Allergy, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Glenfield Hospital, Leicester

* Correspondencia: Professor Mike Thomas, Professor of Primary Care Research, University of Southampton, Aldermoor Health Centre, Aldermoor Close, Southampton, SO16 5ST, UK Tel: +44 (0)23 80 241050 Fax: +44 (0)23 80 701125 Correo electrónico: drmike.thomas@btinternet.com

A pesar de las opciones farmacológicas eficaces para el tratamiento del asma, la mayoría de los pacientes no consigue un buen control¹. Es frecuente el incumplimiento del tratamiento, y se observa a menudo una excesiva confianza en los agonistas β_2 de acción corta (ABAC) y un uso insuficiente de los corticosteroides inhalados (CI)². Existe una necesidad real de nuevos tratamientos para mejorar los resultados.

Una modalidad terapéutica que ha despertado la atención y ha suscitado controversia es el tratamiento de mantenimiento y paliativo con un solo inhalador (SMART) empleando el inhalador de combinación con budesónida-formoterol Symbicort™. SMART se recomienda por motivos pragmáticos y teóricos³, y Riemersma y cols. examinan su uso en el ámbito de la atención primaria en este número de *PCRJ*.⁴

En el modelo "gradual" tradicional de directrices para el asma se añaden clases de tratamientos y se aumentan las dosis cuando no se logra el control. La mayoría de los pacientes utiliza tratamiento "preventivo" regular con CI y un inhalador adicional de ABAC "a demanda"; pero cuando los pacientes sigue sin controlarse con CI, se añade tratamiento con agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP), cada vez más en forma de un inhalador de combinación con CI/ABAP en dosis fija. La estrategia tradicional ha consistido en prescribir un inhalador de combinación con CI/ABAP que proporciona dosis suficientes de CI y ABAP para conseguir el control, y un ABAC adicional para uso de "rescate", por lo cual la mayoría de los pacientes utiliza al menos dos inhaladores diferentes.

Sin embargo, en el modelo SMART, el paciente solo utiliza un inhalador con CI/ABAP, para tratamiento de mantenimiento y uso de rescate adicional en vez de ABAC. Esto determina una dosis variable de CI, que es mayor cuando el paciente tiene más síntomas. La justificación es que una dosis superior de CI cuando aumentan los síntomas mejora los resultados al disminuir el riesgo de reagudización⁵ y de hecho disminuye la exposición total a los CI sin poner en peligro tales resultados.

Aunque se ha dicho que SMART es seguro y más eficaz que las pautas tradicionales, persiste la controversia sobre su eficacia relativa en comparación con el tratamiento basado en las directrices, y con respecto a cuándo y en quién se debe utilizar. Las críticas señalan que el programa de los ensayos SMART no ha comparado realmente este tratamiento con la mejor práctica actual, puesto que los grupos de control (en general constituidos por una pauta en dosis fijas) en dichos estudios reciben de forma crónica un tratamiento insuficiente⁶. Se han publicado recientemente revisiones *Cochrane* de SMART; en una de ellas se concluía que a pesar de las pruebas de que disminuye las reagudizaciones en comparación con la monoterapia con CI en dosis fijas, faltan pruebas de sus ventajas sobre el tratamiento basado en las directrices⁷. En una segunda revisión⁸ se concluye que en el asma leve no se sabe todavía si el uso de SMART mediante un inhalador con budesónida/formoterol para aliviar los síntomas asmáticos tiene efectos beneficiosos clínicamente importantes (lo que indica que es probable que la monoterapia con CI más ABAC a demanda siga siendo la estrategia adecuada para la mayoría de los pacientes), pero que en pacientes más graves con riesgo de reagudización el inhalador con CI/ABAP en combinación de SMART reduce las reagudizaciones.

En la actualidad, SMART solo es posible en inhaladores que contengan el ABAP formoterol, pues su inicio rápido de la acción (similar al de los preparados de ABAC⁹) posibilita su uso como broncodilatador de rescate de comienzo rápido, con una dosis máxima de 72 $\mu\text{g}/\text{día}$. (Las formulaciones de Symbicort™ contienen 6 ó 12 μg por pulverización y con SMART se usan en general formulaciones de 6 μg ; la dosis diaria total no debe exceder de 8 pulverizaciones/día). Aunque en teoría es posible utilizar este tratamiento con otros inhaladores combinados que contengan formoterol, los datos actuales (y las disposiciones legales de la licencia) sólo permiten su uso con Symbicort™. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la sencillez y facilidad del tratamiento SMART - y el amplio programa de estudios que respaldan su uso - lo han popularizado entre los pacientes y los médicos, y actualmente se utiliza de forma generalizada.

Seguimos sin saber con exactitud cómo encaja SMART en nuestra estrategia global y en quién se debe utilizar. El

tratamiento con CI se emplea para controlar la inflamación de las vías respiratorias, y un control eficaz de la inflamación disminuye a lo largo del tiempo la hiperreactividad bronquial (HRB), la "contracción" del músculo liso de las vías respiratorias que provoca los episodios de broncoconstricción cuando se produce la exposición a los desencadenantes. Un posible problema de SMART es que se administre un tratamiento antiinflamatorio insuficiente a (al menos algunos) pacientes, con la consiguiente persistencia de la inflamación y el aumento de la HRB. En un estudio reciente se ha comparado la inflamación de las vías respiratorias en pacientes aleatorizados para recibir SMART o una pauta en combinación de dosis fijas de 4 veces la dosis diaria de CI¹⁰. Se observó menos inflamación en el grupo de dosis fijas, si bien el grado de inflamación en la mayor parte del grupo de SMART estuvo en el nivel asociado a un control clínico estable, por lo que no está clara la importancia clínica de esta observación.

En el estudio de atención primaria de Riemersma y cols. de pacientes con asma leve a moderada⁴ se aleatorizó a los pacientes estables para recibir SMART o el "tratamiento habitual", y se observaron una serie de mediciones de control durante 12 meses; la HRB se midió en el momento basal y después de 12 meses. El estudio reveló que aunque el grupo de SMART recibió un 59% menos de CI, la variación de la HRB a lo largo del ensayo no fue significativamente diferente entre los grupos, y los resultados clínicos fueron asimismo similares. Esto es sumamente tranquilizador para los pacientes y los médicos que usan la pauta SMART, si bien cabe hacer algunas observaciones precautorias. En primer lugar, se trata de un estudio relativamente pequeño que reclutó a pacientes estables, por lo que podría haber un subgrupo de pacientes con una inflamación más intensa en los que la HRB habría aumentado con la menor cantidad de CI. En segundo lugar, aunque el estudio duró 12 meses, es posible que la HRB varíe durante periodos prolongados, y se podrían observar diferencias en un estudio más largo. En tercer lugar, los resultados no se pueden extrapolar a pacientes inestables o pacientes con enfermedad menos controlada (o a los que usen otros inhaladores combinados que contengan formoterol).

¿Cuál es nuestra situación actual? SMART es actualmente una estrategia realista para adultos en el "paso 3" de las directrices BTS/SIGN, es decir, los que precisan ABAP además de CI y que utilizan inhaladores de combinación en dosis fijas con budesónida y formoterol. Tiene la ventaja de la sencillez y, en pacientes estables con asma leve a moderada, es improbable que deteriore la HRB y permite utilizar menores dosis acumuladas de CI sin perder el control. SMART puede ser particularmente útil en pacientes con mal cumplimiento de su tratamiento preventivo regular; se ha demostrado que el uso de CI aumenta en tales pacientes aleatorizados para recibir SMART¹¹. Es necesario determinar si hay otros grupos de pacientes que deben ser tratados o no con SMART y si se puede emplear con otros inhaladores combinados.

Conflictos de intereses Ni MT ni ningún miembro de su familia cercana tienen acciones de empresas farmacéuticas. En los 3 últimos años, MT ha recibido honorarios por conferencias en reuniones patrocinadas por las siguientes compañías que comercializan productos respiratorios y para la alergia: AstraZeneca (AZ),

Boehringer Ingelheim, (BI) GSK, MSD, Napp, Schering-Plough y Teva. Además, ha recibido honorarios por pertenecer a grupos asesores de Almirall, AZ BI, Chiesi, GSK, MSD, Merck Respiratory, Schering-Plough, Teva y Novartis. Ha recibido patrocinio para acudir a reuniones científicas internacionales de GSK, MSD y AZ Mundipharma. Ha recibido financiación para proyectos de investigación de GSK, MSD y Napp. Recibió una beca de investigación y es *Chief Medical Advisor de Asthma UK*. Además, es miembro del *UK Department of Health Asthma Strategy Group and Home Oxygen Group*, del *MHRA Respiratory and Allergy Expert Advisory Group* y del *BTS SIGN Asthma Guideline Group*.

En los 3 últimos años, IDP ha recibido honorarios por conferencias en reuniones patrocinadas por AZ, BI y GSK, honorarios por pertenecer a grupos asesores de Almirall, AZ, BI GSK, MSD, Schering-Plough, Novartis, Dey y Napp, y patrocinio para acudir a reuniones científicas internacionales de BI, GSK, AZ y Napp. Es *Chief Medical Advisor de Asthma UK*, miembro del *UK Department of Health Asthma Strategy Group and Home Oxygen Group*, miembro del *BTS SIGN Asthma Guideline Group* y redactor jefe adjunto de *Thorax*. Ni IDP ni ningún miembro de su familia cercana tienen acciones de empresas farmacéuticas.

Artículo encargado; no revisado por expertos externos; aceptado el 31 de enero de 2012; publicado en Internet el 24 febrero de 2012

© 2012 *Primary Care Respiratory Society UK*. Reservados todos los derechos <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00022>

Prim Care Respir J 2012; **21**(1): 8-10

Bibliografía

- Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek K, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010; **19**(116):150-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00002110>
- Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008; **102**(12):1681-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.003>
- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; **29**:587-95. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080306>
- Riemersma RA, Postma D, van der Molen T. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in primary care asthma management: effects on bronchial hyperresponsiveness and asthma control. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(1):50-56. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00090>
- 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69284-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69284-2)
- Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax*. 2010; **65**(8):747-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.128504>
- Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007313. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007313.pub2>
- Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD007085. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007085.pub2>
- Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008418. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008418.pub2>
- Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**(5):1083-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.034>
- Sovani MP, Whale CI, Osborne J, et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? *Br J Gen Pract* 2008; **58**(546):37-43. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp08X263802>