

**ORIGINAL RESEARCH**

# Mejora de los criterios de valoración del asma al intentar lograr un control total: salmeterol/propionato de fluticasona frente a propionato de fluticasona solo

**\*Ashley A Woodcock<sup>a</sup>, Alfredas Bagdonas<sup>b</sup>, Watchara Boonsawat<sup>c</sup>, Michael R Gibbs<sup>d</sup>, Jean Bousquet<sup>e</sup>, Eric D Bateman<sup>f</sup>, en nombre del Comité de Dirección y los investigadores del estudio GOAL**

<sup>a</sup> North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, Manchester, RU

<sup>b</sup> Hospital Clínico de la Cruz Roja, Kaunas, Lituania

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Khon Kaen University, Tailandia

<sup>d</sup> GlaxoSmithKline R&D, Greenford, RU

<sup>e</sup> Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, Francia

<sup>f</sup> Division of Pulmonology, Department of Medicine, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Recibido el 13 de julio de 2006; aceptado el 19 de marzo de 2007

**Resumen**

**Objetivos:** investigar la magnitud de la variación del flujo espiratorio máximo (PEF) matutino, los síntomas asmáticos y el uso de agonistas  $\beta_2$  de rescate, cuando el objetivo del tratamiento es lograr el control del asma definido en las directrices.

**Métodos:** se realizó un análisis definido en el protocolo de los datos obtenidos en el estudio GOAL, ensayo estratificado, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, de un año de duración, publicado previamente, en el que se comparó el uso de salmeterol/propionato de fluticasona y de propionato de fluticasona solo en el logro del control definido en las directrices; en este análisis se valoró la magnitud de la variación en criterios específicos de valoración individuales que se fusionaron para obtener el criterio de valoración combinado del control del asma, que se empleó en el análisis principal del estudio GOAL.

**Resultados:** en todos los estratos, se observaron mejoras de cada uno de los criterios de valoración a las 52 semanas en comparación con el período basal: PEF matutino medio, 58,2 l/min (salmeterol/propionato de fluticasona) frente a 33,9 l/min (propionato de fluticasona solo); puntuación de los síntomas, -1,0 frente a -0,8; días sin síntomas, 72,5% frente a 54,5%; media de noches sin despertares, 31% frente a 22%; días sin usar tratamiento de rescate, 87,3 frente a 74,7; tasa anualizada de exacerbaciones graves, 0,02 frente a 0,03;  $p < 0,001$  para todas las diferencias entre los tratamientos.

**Conclusiones:** el intento de lograr un control del asma definido en las directrices se asoció a mejoras de importancia clínica en una serie de criterios individuales de valoración del asma. Se obtuvieron mejoras más importantes con salmeterol/propionato de fluticasona que con propionato de fluticasona solo.

© 2007 General Practice Airways Group. Reservados todos los derechos.

AA Woodcock, et al. *Prim Care Resp J* 2007; 16(3): 155-161.

doi:10.3132/pcrj.2007.00043

**Palabras clave** asma, control, salmeterol, propionato de fluticasona, resultados

**Introducción**

Los estudios *Global Asthma Insights and Reality* (AIR) mostraron que el grado de control del asma en todo el mundo está muy alejado de los objetivos fijados por la *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>1,2</sup>. El estudio de un año *Gaining Optimal*

*Asthma control* (GOAL) investigó los efectos beneficiosos de intentar conseguir un control del asma exhaustivo y definido en las directrices en los pacientes que no tienen un control óptimo. En el estudio GOAL, se evaluó el control del asma definido en las directrices durante períodos de ocho semanas

\*Autor para la correspondencia: Professor Ashley A Woodcock, North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital and University of Manchester, Southmoor Road, Manchester M23 9LT, UK. Tel.: +44 (0)161 291 5873 Fax: +44 (0)161 291 5730 Email: ashley.woodcock@manchester.ac.uk

empleando dos criterios de valoración combinados derivados de los estrictos criterios que se especifican en las directrices de la GINA y de los *National Institutes of Health*<sup>1,3</sup>. El "control total" se definió como la ausencia de todo lo siguiente durante al menos siete de las ocho semanas: síntomas diurnos; uso de medicación de rescate; despertares nocturnos; exacerbaciones; visitas a urgencias; o acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que obligaran a cambiar el tratamiento. Además, los pacientes debían tener un flujo espiratorio máximo (PEF) matutino  $\geq 80\%$  previsto para cada día de las ocho semanas. Para que el asma se considerase "bien controlada", los pacientes tenían que cumplir los criterios de control total en cuanto a despertares nocturnos, exacerbaciones, visitas a urgencias y acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. También debían lograr dos de los resultados siguientes cada semana:  $\leq 2$  días con una puntuación de síntomas diurnos  $> 1$ ;  $\leq 2$  días y  $\leq 4$  ocasiones de uso de medicación de rescate; PEF matutino  $\geq 80\%$  previsto todos los días.

Como se notificó anteriormente, los resultados del estudio GOAL pusieron de manifiesto que es posible lograr y mantener el control exhaustivo definido en las directrices en una población formada por pacientes con asma de gravedad muy diversa. El número de pacientes que logró el control del asma definido en las directrices fue significativamente mayor en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona que en el de propionato de fluticasona solo; además, consiguieron el control con mayor rapidez y con una dosis más baja de corticosteroides inhalados (CSI)<sup>4</sup>.

En el estudio GOAL se usó un criterio de valoración del control combinado, formado por varios resultados utilizados a menudo como criterios individuales en los ensayos clínicos sobre el asma. En el informe original del estudio GOAL, se notificaron estos criterios combinados de valoración: Control Total y asma Bien Controlada; sin embargo, ocultan la magnitud relativa de la variación en los criterios de valoración individuales, que nos ayudaría a conocer los efectos beneficiosos de una estrategia terapéutica dirigida a lograr un control completo del asma. Por tanto, en este análisis comunicamos la magnitud de la variación de dichos criterios de valoración específicos individuales —PEF matutino, síntomas asmáticos, días sin síntomas, despertares nocturnos, uso de agonistas  $\beta_2$  de rescate y exacerbaciones graves en la población del estudio GOAL.—

Además, los pacientes incluidos en el análisis inicial del estudio<sup>4</sup> fueron estratificados en función del tratamiento recibido previamente. En este artículo también examinamos los resultados empleando un análisis agrupado de todos los estratos, lo que sirve de aproximación a la situación que podría observarse en un grupo de pacientes en atención primaria.

## Métodos

### Diseño del estudio

Los detalles del diseño y los métodos del estudio GOAL se han descrito en otras publicaciones<sup>4</sup>. Se asignó aleatoriamente a los pacientes tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona o con propionato de fluticasona solo y se les estratificó en función del uso de CSI durante los seis meses anteriores a la selección: estrato 1, ningún CSI; estrato 2,  $\leq 500$   $\mu\text{g}$  de dipropionato de beclometasona al día o equivalente; o estrato 3,  $> 500$ – $1.000$   $\mu\text{g}$  de dipropionato de beclometasona al día o equivalente.

En la fase I del estudio, se incrementó progresivamente la dosis cada 12 semanas con el fin de lograr un control total. En los estratos 1 y 2 hubo hasta tres niveles de tratamiento: 50/100, 50/250, 50/500  $\mu\text{g}$  de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día o 100, 250, 500  $\mu\text{g}$  de propionato de fluticasona dos veces al día. En el estrato 3, se permitió aumentar la dosis en dos pasos: 50/250, 50/500  $\mu\text{g}$  de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día o 250, 500  $\mu\text{g}$  de propionato de fluticasona dos veces al día.

En la fase II, los pacientes siguieron usando la dosis con la que habían alcanzado el control total o la dosis máxima del estudio hasta el final del período de tratamiento de 52 semanas.

### Evaluación de los resultados del asma

En el análisis principal<sup>4</sup>, el criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes que logró un asma bien controlada durante la fase I. El presente análisis definido en protocolo describe el efecto de salmeterol/propionato de fluticasona en comparación con propionato de fluticasona solo sobre la magnitud de la variación en los criterios de valoración individuales que formaban los criterios de control definidos en las directrices en el estudio GOAL.

Los pacientes anotaron la siguiente información en una tarjeta de registro diario: PEF matutino; puntuación de los síntomas asmáticos; uso necesario del agonista  $\beta_2$  de acción breve (ABAB) salbutamol en las 24 horas previas; y despertares nocturnos.

Los pacientes midieron el flujo espiratorio máximo todas las mañanas nada más levantarse empleando un flujómetro [flujómetro Mini-Wright con la escala volumétrica de la ATS (60–880 ml), fabricado por Clement Clark, Reino Unido].

Se pidió a los pacientes que anotasen los síntomas asmáticos sufridos durante las 24 horas previas antes de medir el PEF matutino y antes de tomar la medicación del estudio o el ABAB. Los síntomas registrados incluyeron sibilancias, disnea, tos u opresión torácica y se valoraron usando una escala del 0 al 5, en la que 0 representaba la ausencia de síntomas durante el día y 5 indicaba la presencia de síntomas de intensidad suficiente para impedir al paciente trabajar o desempeñar sus actividades cotidianas normales.

La exacerbación grave se definió como el deterioro de los síntomas asmáticos que necesitara la administración de corticosteroides orales o que motivara una visita a urgencias o el ingreso en hospital.

### Análisis estadísticos

El PEF matutino medio y los síntomas asmáticos se analizaron mediante un análisis de la covarianza usando como covariables la agrupación por países, la edad, el sexo y el valor basal. La distribución de frecuencias del uso de medicación de rescate y de los despertares nocturnos se analizó con la ampliación de Van Elteren de la suma de rangos de Wilcoxon<sup>5</sup>, estratificada por grupos de países. El número de exacerbaciones se analizó con un análisis basado en probabilidades máximas, suponiendo una distribución de Poisson e incluyendo covariables ajustadas en el modelo. Para facilitar la interpretación clínica de estos datos, se analizaron las valoraciones *post hoc* de la distribución de frecuencias del porcentaje de días sin síntomas (que se definió como un período de 24 horas en el que la puntuación de los síntomas fue de 0) y de días sin medicación de rescate (que se definió como un período de 24 horas sin usar ABAB para aliviar los síntomas) utilizando un modelo de regresión logística de posibilidades proporcionales, con ajuste en función del sexo, la edad y la agrupación por países. Todas las diferencias entre los tratamientos se presentaron con intervalos de confianza del 95%. Para los análisis agrupados, se incluyeron en los modelos estratos como covariable; la interacción entre el tratamiento y los estratos se analizó a un nivel del 10%, y sólo se mencionará donde sea significativo.

## Resultados

### Características basales

Las cifras de pacientes y las características del asma en la población por intención de tratar ( $n = 3.416$ ) eran similares entre los grupos de tratamiento dentro de cada estrato (ver Tabla 1). En total, 3.039 pacientes finalizaron la fase I y 2.890, la fase II<sup>4</sup>.

### Flujo espiratorio máximo

El PEF matutino medio mejoró notablemente con los dos tratamientos durante el período de 52 semanas en todos los estratos (ver Figura 1B). Las mayores mejoras del PEF se observaron en el estrato 1. La variación máxima del PEF matutino respecto al valor basal se midió durante las semanas 1–12 en todos los estratos, pero los valores siguieron mejorando hasta la semana 52 (ver Figura 1).

En general, el PEF matutino mejoró casi el doble con salmeterol/propionato de fluticasona que con propionato de fluticasona solo. En las semanas 1 a 52, y en todos los estratos, salmeterol/propionato de fluticasona mejoró el PEF matutino medio en 58,2 l/min y propionato de fluticasona solo, en 33,9 l/min (diferencia entre los tratamientos de 24,3 l/min,  $p < 0,001$ ).

### Síntomas asmáticos

La puntuación de los síntomas asmáticos mejoró notablemente en todos los estratos con ambos tratamientos. En el período basal, la puntuación media de los síntomas era parecida en todos los estratos y en todos los grupos de tratamiento (1,7–1,9). Durante las semanas 1–52, salmeterol/propionato de fluticasona redujo la puntuación diaria media de los síntomas significativamente más que propionato de fluticasona solo en cada estrato y en el análisis de datos agrupados [ $p < 0,001$ ]; ver Tabla 2].

Durante las semanas 1–12 y las semanas 1–52, se observó en todos los estratos una mayor prevención de los síntomas en los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona que en los que recibieron propionato de fluticasona solo, a juzgar por la diferencia significativa en el porcentaje de días sin síntomas (ver Tabla 2). Hubo una interacción significativa entre el tratamiento y los estratos (semanas 1–52,  $p = 0,022$ ), pero no se observó ninguna otra. El análisis agrupado reveló que los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona estuvieron sin síntomas durante una mediana del 72,5% del tiempo del estudio, en comparación con el 54,5% del tiempo sin síntomas para los tratados con propionato de fluticasona solo. Esta diferencia representa 66 días más al año sin síntomas con salmeterol/propionato de fluticasona que con propionato de fluticasona solo (18 días más al año en el estrato 1; 85 en el estrato 2 y 95 en el estrato 3).

### Uso de medicación de rescate

En todos los períodos de tiempo y en todos los estratos, la mediana del uso de salbutamol fue significativamente menor en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona que en el grupo de propionato de fluticasona solo ( $p < 0,001$ ). Durante el período de 52 semanas que duró el estudio, la mediana del uso de medicación de rescate fue de 0 en 86% de los pacientes del estrato 1 tratados con salmeterol/propionato de fluticasona, frente a 77% de los que recibieron propionato de fluticasona solo. Los datos correspondientes para los estratos 2 y 3 fueron 81% frente a 66% (estrato 2) y 71% frente a 57% (estrato 3). En el análisis de estratos agrupados, la mediana del uso de medicación de rescate de 0 fue de 79% frente a 67%.

En las semanas 1–12 y en las semanas 1–52, el porcentaje de días sin usar medicación de rescate fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona que en el de propionato de fluticasona solo (para todas las comparaciones,  $p < 0,001$ ); ver Tabla 3.

### Despertares nocturnos

El número medio de despertares por noche fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) en los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona que en los que recibieron

Tabla 1. Características basales en cada estrato y en todos los estratos combinados.

	Estrato 1		Estrato 2		Estrato 3		Datos de los estratos agrupados	
	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF
<i>n</i>	548	550	585	578	576	579	1.709	1.707
Media de edad, años (DE)	36,1 (15,6)	36,4 (15,6)	40,4 (16,4)	40,3 (16,6)	44,1 (15,9)	42,7 (15,7)	40,2 (16,3)	39,9 (16,2)
Intervalo de edades	12-80	12-82	12-78	9-80	12-83	12-80	12-83	9-82
Sexo, % de mujeres	57	57	58	60	57	59	57	59
% del FEV <sub>1</sub> previsto antes del uso del broncodilatador (DE)	77 (18,7)	79 (18,8)	78 (18,2)	77 (18,4)	75 (18,6)	76 (17,6)	76 (18,5)	77 (18,3)
PEF matutino medio, l/min (DE)	344 (91,2)	345 (92,8)	349 (98,4)	344 (93,6)	345 (98,7)	348 (96,3)	346 (96,2)	346 (94,2)
Reversibilidad,* mediana% (intervalo intercuartílico)	23 (15,8)	22 (12,2)	22 (13,4)	22 (13,3)	23 (12,8)	22 (12,8)	27,4 (15,2)	26,4 (15,0)
Uso de agonistas β <sub>2</sub> , media de veces/día (DE)	1,9 (1,7)	1,7 (1,4)	1,7 (1,5)	1,7 (1,4)	1,9 (1,5)	1,9 (1,4)	1,9 (1,5)	1,8 (1,4)
Puntuación media de síntomas diarios (DE)	1,8 (0,8)	1,7 (0,9)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)	1,9 (0,9)	1,9 (0,9)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)
Despertares nocturnos, media de veces/noche (DE)	0,6 (0,7)	0,6 (0,6)	0,4 (0,6)	0,4 (0,5)	0,5 (0,6)	0,5 (0,6)	0,5 (0,6)	0,5 (0,6)
Tasa de exacerbaciones <sup>†</sup> , (DE)	0,4 (1,4)	0,3 (0,8)	0,6 (1,3)	0,5 (1,0)	0,7 (1,2)	0,7 (1,5)	0,57 (1,3)	0,52 (1,2)
Mediana del % de días sin síntomas <sup>‡</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediana del % de días sin medicación de rescate <sup>§</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0

\*Pacientes en los que se midió la reversibilidad durante la preinclusión; <sup>†</sup>episodios documentados de hospitalización y/o uso de ciclos de esteroides orales o antibióticos para el tratamiento de una exacerbación del asma durante los 12 meses anteriores; <sup>‡</sup>análisis *post hoc* del porcentaje de días sin síntomas; <sup>§</sup>análisis *post hoc* del porcentaje de días en los que no se usaron agonistas β<sub>2</sub> de rescate. DE, desviación estándar; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PEF, flujo espiratorio máximo; PF, propionato de fluticasona; SFC, salmeterol/propionato de fluticasona.

propionato de fluticasona solo durante las semanas 1–12 y las semanas 1–52 en cada uno de los estratos y en análisis de estratos agrupados. En las semanas 1–12, el porcentaje de pacientes que tuvo una mediana de 0 despertares nocturnos fue del 43% en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 35% en el grupo de propionato de fluticasona solo. Los datos correspondientes en los otros estratos y en el análisis agrupado fueron: 42% frente a 31% en el estrato 2; 34% frente a 27% en el estrato 3; y 40% frente a 31% en el análisis agrupado.

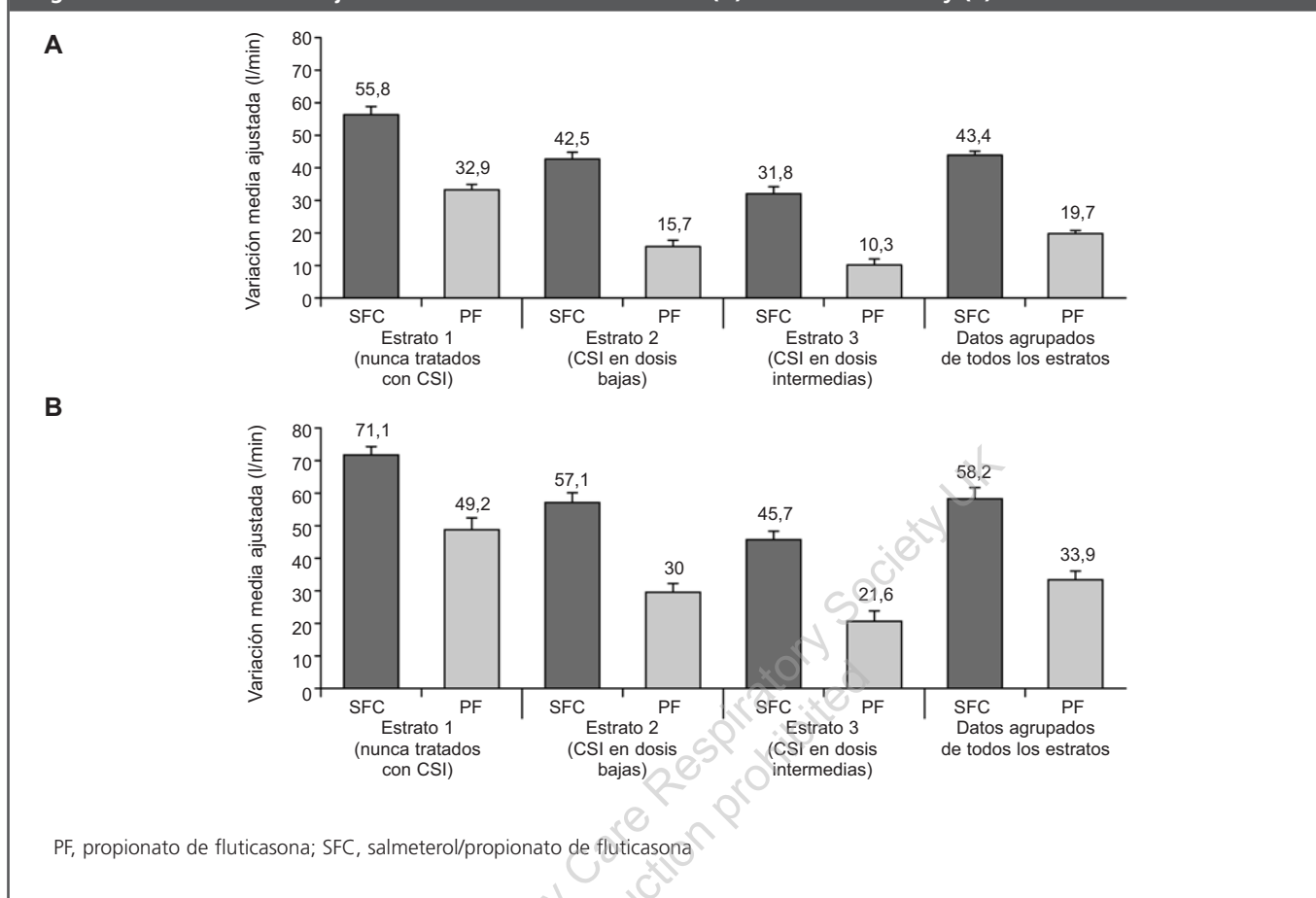
En las semanas 1–52, la proporción de pacientes que tuvo una mediana de 0 despertares nocturnos fue de 33% en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona y 28% en el

grupo de propionato de fluticasona solo. Los datos correspondientes en los otros estratos y en el análisis agrupado fueron: 33% frente a 23% en el estrato 2; 27% frente a 17% en el estrato 3; y 31% frente a 22% en el análisis agrupado.

### Exacerbaciones

Las tasas anuales medias de exacerbaciones que necesitaron corticosteroides orales u hospitalización o visitas a urgencias fueron significativamente menores en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona en todos los estratos ( $p < 0,009$ ) y se han publicado previamente en función de la fase<sup>4</sup>. La tasa anualizada de exacerbaciones graves que necesitaron hospitalización o visitas a urgencias fue baja en los dos grupos de tratamiento en todos los estratos [estrato 1: 0,02 frente a

Figura 1. Variación media ajustada del PEF matutino durante (A) las semanas 1-12 y (B) las semanas 1-52.



0,03 visitas al año en el grupo de salmeterol/propionato de fluticasona frente al de propionato de fluticasona, respectivamente ( $p = 0,014$ ); estrato 2: 0,02 frente a 0,02 ( $p = 0,993$ ); estrato 3: 0,03 frente a 0,04 ( $p = 0,007$ ); análisis agrupado, 0,02 frente a 0,03 ( $p < 0,001$ ).

## Discusión

El estudio GOAL demostró que es posible lograr un control exhaustivo del asma, como aparece definido en las directrices, en una amplia variedad de pacientes. El análisis aquí presentado pone de relieve que, durante 52 semanas, el intento de lograr un Control Total del asma aumentando progresivamente el tratamiento y manteniendo después el nivel alcanzado hizo que los pacientes de los dos grupos de tratamiento obtuvieran efectos beneficiosos sustanciales en criterios de valoración individuales, a saber: PEF matutino medio, síntomas asmáticos, despertares nocturnos, necesidad de medicación de rescate y exacerbaciones graves.

Estos resultados coinciden con los observados en el análisis principal<sup>4</sup>. No obstante, la magnitud de las mejoras constatadas en este análisis de criterios de valoración específicos individuales es digna de mención; estas mejoras muestran

que cuando se intenta lograr el control del asma definido en las directrices empleando CSI solos o una combinación de CSI y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (ABAP), se consiguen mejoras de importancia clínica en diversos criterios de valoración del asma. Se observaron mejoras más acusadas con salmeterol/propionato de fluticasona que con propionato de fluticasona solo, dato que coincide con los de otros estudios previos<sup>6-8</sup>. Las diferencias entre los grupos de tratamiento tuvieron importancia clínica y merecen mención especial las mejoras del porcentaje de días sin síntomas. En general, el tratamiento combinado se asoció a 66 días más al año sin síntomas que el propionato de fluticasona solo y, en todos los estratos, la probabilidad de pasar días sin síntomas y días sin medicación de rescate fue mayor entre los pacientes que recibieron el tratamiento combinado que entre los tratados con propionato de fluticasona solo.

Se ha señalado anteriormente que la mejora mínima del PEF perceptible para el paciente es de 19 l/min<sup>9</sup>. Teniendo en cuenta este valor, podemos confiar dentro de lo que cabe en que las variaciones del PEF observadas en el estudio GOAL también afectarán notablemente a la percepción que tienen los pacientes de su enfermedad. Las mejoras advertidas en las

**Tabla 2. Variación media ajustada de la puntuación de síntomas asmáticos y mediana del porcentaje de días sin síntomas durante las semanas 1-12 y las semanas 1-52.**

	Estrato 1 (nunca tratados con CSI)		Estrato 2 (CSI en dosis bajas)		Estrato 3 (CSI en dosis intermedias)		Datos de los estratos agrupados	
	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF
Variación media ajustada en las semanas 1–12 (EE)	-0,9* (0,0)	-0,7 (0,0)	-0,8* (0,0)	-0,5 (0,0)	-0,6* (0,0)	-0,3 (0,0)	-0,8* (0,0)	-0,5 (0,0)
Mediana del % de días sin síntomas en las semanas 1–12	64,8	50,6	45,6	10,9	19,0	3,6	44,2	16,2
Razón de posibilidades para los días sin síntomas durante las semanas 1–12 <sup>§</sup> (IC 95%)	1,37 <sup>†</sup> (1,10; 1,71)		1,79* (1,44; 2,24)		1,76* (1,39; 2,22)		1,62* (1,43; 1,85)	
Variación media ajustada en las semanas 1–52 (EE)	-1,2* (0,0)	-1,0 (0,0)	-1,1* (0,0)	-0,8 (0,0)	0,9* (0,0)	-0,6 (0,0)	-1,0* (0,0)	-0,8 (0,0)
Mediana del % de días sin síntomas en las semanas 1–52	81,5	76,6	74,2	51,0	55,9	29,9	72,5	54,5
Razón de posibilidades para los días sin síntomas durante las semanas 1–52 <sup>§</sup> (IC 95%)	1,30 <sup>‡</sup> (1,03; 1,64)		2,06* (1,66; 2,56)		1,78* (1,43; 2,21)		1,69* (1,49; 1,92)	

\* $p > 0,001$ , SFC frente a PF; <sup>†</sup> $p = 0,005$ , SFC frente a PF; <sup>‡</sup> $p = 0,025$ , SFC frente a PF; <sup>§</sup>Razón de posibilidades e intervalo de confianza basados en análisis de regresión logística de posibilidades proporcionales  
PF, propionato de fluticasona; SFC, salmeterol/propionato de fluticasona

**Tabla 3. Días sin usar medicación de rescate durante las semanas 1–12 y las semanas 1–52.**

	Estrato 1		Estrato 2		Estrato 3		Datos de los estratos agrupados	
	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF	SFC	PF
Mediana del % de días sin medicación rescate en semanas 1–12	83,3	71,4	75,0	50,0	60,7	33,3	75,0	53,6
Razón de posibilidades <sup>§</sup> (IC 95%)	1,73 (1,38; 2,19)		2,20 (1,77; 2,74)		1,84 (1,48; 2,28)		1,92 (1,69; 2,18)	
Mediana del % de días sin medicación rescate en semanas 1–52	91,8	87,1	87,8	72,0	77,9	61,9	87,3	74,7
Razón de posibilidades <sup>§</sup> (IC 95%)	1,64 (1,27; 2,12)		2,24 (1,78; 2,82)		1,85 (1,48; 2,30)		1,91 (1,67; 2,18)	

\* $p < 0,001$ , SFC frente a PF; <sup>§</sup>Razón de posibilidades e intervalo de confianza basados en análisis de regresión logística de posibilidades proporcionales  
PF, propionato de fluticasona; SFC, salmeterol/propionato de fluticasona

tasas de exacerbaciones graves fueron sustanciales y dieron lugar a una tasa anualizada muy baja. En total, las mejoras vistas en los dos grupos se acompañaron de mejoras de la calidad de vida, valorada mediante el cuestionario de calidad de vida con asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ). Las puntuaciones del AQLQ mejoraron a lo largo del estudio y la puntuación total de todos los grupos y estratos se aproximó a 6, valor que indicaba que el asma ya no tenía

una repercusión importante en la calidad de vida<sup>4,10</sup>. Un análisis más profundo ha revelado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del AQLQ entre los pacientes totalmente controlados, bien controlados y mal controlados, lo que permite suponer que las diferencias en estas definiciones del control son perceptibles para los pacientes<sup>10</sup>.

Las diferencias entre los tratamientos fueron más pronunciadas en los estratos 2 y 3 que en el 1, lo que puede obedecer

a que los pacientes de esos dos grupos experimentaron una mejoría casi máxima con las dosis de CSI usadas antes de la selección. Por tanto, en estos pacientes cabe esperar que la adición de un ABAP tenga un efecto comparativamente mayor.

La magnitud de la mejora de muchos criterios de valoración fue mayor durante las semanas 1–52 que en las semanas 1–12, lo que apunta a que se obtiene un mayor efecto beneficioso con el tratamiento mantenido (tras un período de aumento progresivo de la dosis) e incluso a que dichos efectos beneficiosos son proporcionales a la dosis. Una posibilidad es que estos beneficios obedezcan a los efectos del tratamiento a largo plazo con CSI sobre la inflamación y la remodelación de las vías respiratorias. Aunque no se ha estudiado en el ensayo GOAL, se ha comprobado en otros estudios que el tratamiento a largo plazo con CSI reduce la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias y revierte la remodelación<sup>11–13</sup>. En el estudio de Ward y cols., pese a observarse una disminución del recuento de células inflamatorias al cabo de tres meses de tratamiento con propionato de fluticasona, no se detectaron mejorías de la remodelación de las vías respiratorias hasta los 12 meses de tratamiento<sup>11</sup>. Los efectos de los CSI en la remodelación son controvertidos y se necesitan nuevas investigaciones al respecto.

En el estudio GOAL se utilizó una estrategia terapéutica basada en una posología estable, tras un período inicial de ajuste de la dosis. Los resultados del estudio CONCEPT también respaldan una pauta posológica estable a largo plazo; en este ensayo los pacientes que aumentaron la dosis progresivamente y que estaban estabilizados inicialmente con salmeterol/propionato de fluticasona (50/250 µg dos veces al día) presentaron resultados a largo plazo claramente mejores que los que ajustaron la dosis de formoterol/budesonida (6/200 µg), lo que les permitió reducir la administración a una vez al día<sup>14</sup>.

Un resultado de interés especial en estos análisis adicionales fue que la mediana del porcentaje de días sin usar medicación de rescate fue siempre mayor que la de días sin síntomas. Se ha comunicado previamente que es posible que los pacientes “se adapten” a los síntomas persistentes y que, por tanto, crean que están “bien controlados”, pese a experimentar síntomas diarios<sup>2</sup>. Esto indica que, en lugar de utilizar la medicación de rescate cuando resultaría beneficiosa, puede que soporten los síntomas a los que se han acostumbrado. En el estudio GOAL, los síntomas asmáticos se cuantificaron específicamente todos los días y, por tanto, cabía esperar que los pacientes ofrecieran una estimación más veraz de los síntomas. El uso de medicación de rescate se basó más en la percepción de los síntomas del propio paciente, por lo que el porcentaje de días sin medicación de rescate parece ser más bajo. Además, es posible que algunos pacientes tengan más probabilidades de usar medicación de

rescate para unos síntomas que para otros, debido a la respuesta de los diferentes síntomas al tratamiento con ABAP.

Este análisis tiene varias limitaciones. En primer lugar, algunos de los análisis presentados fueron análisis *post hoc* de datos obtenidos de antemano. No obstante, casi todos los análisis fueron a priori. Además, los criterios de valoración individuales no ofrecen una imagen completa del control del asma. Por consiguiente, los resultados de este análisis indican que el asma no debería evaluarse únicamente con criterios individuales, sino que estos criterios complementan y refuerzan los resultados previos. En este estudio no se contempló la posibilidad de reducir la dosis. Por tanto, todavía hay que determinar si sería posible reducir el tratamiento y, en caso afirmativo, cómo debería hacerse para mantener el control del asma una vez logrado.

En resumen, los estudios internacionales, como los AIR, han demostrado que es raro lograr un control satisfactorio del asma. Este análisis adicional de los datos del estudio GOAL ponen de manifiesto que, en una población de pacientes con asma de diversa intensidad, el intento de lograr un control del asma como aparece definido en las directrices, empleando CSI solos o CSI + ABAP se asoció a mejoras clínicamente significativas en diversos criterios de valoración del asma. Los pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona se beneficiaron mucho más que aquellos que recibieron propionato de fluticasona solo. Estos datos respaldan la reciente recomendación recogida en las directrices internacionales: hay que evaluar a los pacientes en función del nivel de control y después tratarlos con dosis estables, tras aumentar progresivamente el tratamiento para alcanzar y mantener después el control del asma<sup>15</sup>. Estos resultados deberían estimular esfuerzos futuros en la práctica clínica encaminados a reducir la morbilidad residual del asma persistente.

## Financiación

El estudio GOAL fue financiado por GlaxoSmithKline

## Declaración de conflictos de intereses

AAW ha recibido subvenciones para educación, investigación y desplazamientos, así como remuneración en concepto de conferencias, asesoramiento y pertenencia a comités consultivos, de GlaxoSmithKline (GSK). También ha recibido remuneración por estas actividades de Chiesi Pharmaceuticals, Novartis, Oriel Therapeutics y Schering-Plough.

AB – no declara ningún conflicto de intereses.

WB – no declara ningún conflicto de intereses.

MRG es empleado de GSK. Coordinó el estudio y colaboró en la notificación de los resultados.

JB recibió honorarios por su participación en el estudio GOAL

EDB ha recibido remuneración de GSK en concepto de conferencias, asesoramiento y pertenencia a comités consultivos. También ha recibido remuneración por estas actividades de AstraZeneca, Hoffman-la-Roche, ALTANA, Boehringer Ingelheim y Pfizer.

## Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2005.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**(1):40-7.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Update on selected topics. 2002.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**(8):836-44.
5. Van Elteren PH. On the combination of independent two sample tests of Wilcoxon. *Bulletin of the International Statistical Institute* 1960;**37**:353-61.
6. Busse W, Koenig SM, Oppenheimer J, et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 microg and salmeterol 50 microg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 microg administered twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(1):57-65.
7. Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundback B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000;**94**(7):715-23.
8. Kavuru M, Melamed J, Gross G, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**(6 Pt 1):1108-16.
9. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999;**14**(1):23-7.
10. 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**(1):56-62.
11. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;**57**(4):309-16.
12. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;**16**(2):226-35.
13. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 2003;**58**(2):163-74.
14. Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows R. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;**27**(4):1-14.
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Accessed 2007 Jan 09]. 2006. www.ginasthma.org. Global Initiative for Asthma.