

Estrategia terapéutica para prevenir la remodelación de las vías aéreas

EDGARDO CARRASCO C.*

Therapeutic Strategy to Prevent Airways Remodeling in Asthma

Airways remodeling in asthma results in an increased thickness of airways walls, which in turns explains its association to an incomplete reversibility of airflow obstruction. In asthma has been observed that airways inflammation is an important contributor to both airways remodeling and irreversibility of airways obstruction. Epidemiological evidences that support the existence of airways remodeling in asthmatics are reviewed. As it was showed by the START study, inhaled steroid therapy to prevent airways remodeling in asthma should be initiated at an early phase of the disease. Global initiative for asthma -GINA- has proposed an early intervention in asthma with inhaled corticosteroids to prevent airways remodeling and its functional effects.

Key words: airways remodeling; asthma; inhaled corticosteroids.

RESUMEN

La remodelación de las vías aéreas en el asma da como resultado un engrosamiento de las vías aéreas, lo cual a su vez explica su asociación con una reversibilidad incompleta de la obstrucción al flujo aéreo. Se ha observado en asma que la inflamación es un contribuyente importante tanto a la remodelación de las vías aéreas como a la irreversibilidad de su obstrucción. En este artículo se revisan las evidencias epidemiológicas que apoyan la existencia de remodelación de vías aéreas en asmáticos. La administración de esteroides inhalados para prevenir la remodelación de las vías aéreas en el asma debe ser iniciada en una fase precoz de esta enfermedad, como fue demostrado en el estudio START. La Iniciativa Global para el Asma -GINA- ha propuesto una intervención precoz en asma con corticoesteroides inhalados para prevenir la remodelación de vías aéreas y sus efectos funcionales.

INTRODUCCIÓN

La existencia de un componente irreversible en el Asma bronquial, que se identificó al detectar una falta de respuesta funcional completa (obstrucción residual de las vías aéreas), luego del uso adecuado de broncodilatadores y esteroides, tanto en adultos (Brown et al¹) como niños (Grenough et al²), llevó al concepto que esta condición se debía a un proceso de remo-

delación, asociado a daño del epitelio bronquial e inflamación de las vías aéreas.

La remodelación es un proceso heterogéneo que se inicia con un daño del epitelio, que produce un cambio en el depósito de tejido colágeno y glicoproteínas en la región subepitelial y matriz extracelular, que lleva a una alteración profunda de la estructura de toda la vía aérea, con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, aumento e hiperfunción de las células caliciformes

* Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile e Instituto Nacional del Tórax. Conferencia pronunciada en el Curso Internacional de Asma Bronquial, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, julio 2003.

y glándulas mucosas, a lo que se agrega un proceso de angiogénesis, con aumento y mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos³.

El resultado final es un aumento del grosor de las paredes de las vías aéreas, que se hacen menos distensibles y explican su irreversibilidad funcional. A este resultado contribuye la inflamación de las vías aéreas, y así se ha visto que a mayor grado y duración de ésta, mayor será la remodelación y la irreversibilidad⁴.

Evidencias epidemiológicas que apoyan la existencia de la remodelación de las vías aéreas

Las evidencias de una declinación acelerada de la función pulmonar en los asmáticos adultos así como una detención del crecimiento pulmonar y de la función pulmonar en niños empezó a acumularse en los años 80⁵.

Los pacientes asmáticos pierden función pulmonar de un modo más rápido que los individuos normales, como lo demostraron Peat y cols⁶, al observar que el VEF₁ de los asmáticos descendía con la edad a un ritmo mayor que en los individuos normales (50 *versus* 35 ml por año) en un seguimiento de 18 años. Esta declinación puede hacerse irreversible, como ha sido comunicado por varios autores^{1,7,8}, y está relacionada con la duración del asma¹.

La pérdida irreversible del VEF₁ en los asmáticos se ha relacionado con el desarrollo de remodelación del árbol respiratorio, que está en estrecha relación con la inflamación de las vías aéreas presente en el asma. Si esta hipótesis es correcta, el tratamiento precoz con corticosteroides inhalados debería prevenir la declinación acelerada del VEF₁, y mejorar los síntomas e historia natural de la enfermedad.

Terapéutica para prevenir la remodelación de las vías aéreas. Precocidad de su empleo

Un hecho importante a considerar es que la inflamación de las vías aéreas se ha constatado en el asma diagnosticada por primera vez⁹.

Agertoft y cols¹⁰, Haathela¹¹ y Van Essen-Zandoret¹² en niños, comunicaron que la introducción precoz de corticoides inhalados en asmáticos recién diagnosticados, producía una mejoría mayor en la función pulmonar, que su incorporación años más tarde, o el empleo como tratamiento de sólo un broncodilatador adrenérgico β_2 agonista. Agertoft incluso señaló que 2 años era el límite máximo conveniente después del diagnóstico para iniciar los corticosteroides inhalados, y obtener un efecto exitoso sobre la declinación del VEF₁.

Un resultado semejante fue observado por Dompelin y cols¹³ en un estudio de 4 años de duración en asmáticos adultos.

Sin embargo, estas evidencias de un efecto beneficioso de los esteroides en la declinación del VEF₁ y por ende en la remodelación de las vías aéreas, no fue aceptado, porque ningún estudio sobrepasaba los 5 años de seguimiento, período que se estimaba como el mínimo para darles una significancia estadística.

El estudio CAMP (Children Asthma Management Program), fue programado para contestar la incógnita anterior, para lo cual comparó el efecto de Budesonida, Nedocromil y placebo en el asma infantil persistente y moderado¹⁴ con una demora del diagnóstico de hasta 5 años.

Como el asma infantil se asocia a una disminución del crecimiento pulmonar, CAMP fue diseñado para evaluar en niños de 5 a 12 años de edad, si un tratamiento prolongado (4 a 6 años) con Budesonida (200 μ g c/12 h) o Nedocromil (8 mg c/12 h), producía una mejoría de la función pulmonar (incremento del VEF₁ post uso de un broncodilatador adrenérgico β_2 agonista), en comparación a Salbutamol y placebo.

El objetivo primario del estudio fue evaluar el crecimiento pulmonar, medido por cambios del VEF₁ expresado como porcentaje del valor teórico después del uso de un broncodilatador adrenérgico β_2 agonista en aerosol. Los objetivos secundarios eran: obtener una disminución de la hiperreactividad bronquial (PC₂₀ a metacolina), número de exacerbaciones, hospitalizaciones, uso de terapéutica de rescate y mejoría de los síntomas.

El estudio si bien logró las metas de los objetivos secundarios, no logró demostrar el primario, obtener una mejoría funcional del VEF₁ post broncodilatador, que asegurara un efecto sobre la remodelación de las vías aéreas, después de un tratamiento y observación prolongados.

La crítica que se puede hacer a este estudio, es que se aceptaron niños con un promedio de edad de 8,9 años, con un tiempo entre el diagnóstico e iniciación de los síntomas de 5 años, e incluso portadores de asma persistente moderada, todo lo cual hacía suponer una remodelación de las vías aéreas de mayor tiempo de duración que los 2 años sugeridos por Agertoft¹⁰.

El estudio START (Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma)¹⁵, de tipo doble ciego y *randomizado*, que comprendió 3.568 pacientes que recibieron placebo y 3.597 tratados con budesonida, aceptó solo individuos con asma persistente leve, con un VEF₁ mayor del 60% pre y 80% post broncodilatador β_2

adrenérgico. Incluyó asmáticos con menos de 2 años de duración, que no hubieran recibido un tratamiento previo regular con glucocorticoides.

Los pacientes tenían entre 5 y 66 años de edad, correspondían a 32 países, y fueron tratados con budesonida, 400 ó 200 µg diarios (niños menores de 11 años) por 3 años, seguido de un período abierto de 2 años con Budesonida. El objetivo primario fue observar el tiempo transcurrido desde su ingreso al estudio y al primer evento asmático severo (hospitalización o tratamiento con esteroides sistémicos), y el secundario: observar una mejoría del VEF₁ post inhalación de un agonista adrenérgico β₂ en aerosol.

Los pacientes comenzaron con un VEF₁ promedio pre-broncodilatador de 86,45% (95% IC: 65,2 a 109,9%), y un VEF₁ promedio post broncodilatador de 96,31% (95% IC: 79,76% a 118,18%).

El tratamiento con Budesonida mejoró significativamente el porcentaje del VEF₁ en relación al valor calculado pre y post broncodilatador. El cambio promedio desde la línea base para el VEF₁ post-broncodilatador a 1 y 3 años fue de 0,62% y -1,79% para Budesonida y de -2,11% y -2,68% para el placebo (p < 0,001). La diferencia promedio en el VEF₁ post broncodilatador entre budesonida y placebo a los 3 años fue de 0,88% (p < 0,005). La declinación en el VEF₁ post-broncodilatador en ambos grupos de tratamiento fue más marcada en los hombres, fumadores activos y pacientes mayores de 18 años (p < 0,001 para todos), y el efecto más pequeño del tratamiento con Budesonida se observó sorprendentemente en los adolescentes cuando se les comparó con niños y adultos (Tabla 1).

Los primeros 3 años del estudio START demostraron que el tratamiento con una dosis baja de Budesonida una vez al día, mejoró la función pulmonar pre y post broncodilatador en los

pacientes con asma persistente leve de iniciación reciente, pero que a pesar de ello, persistió en el tiempo algo de pérdida de la función pulmonar. Esto podría deberse a la existencia de un componente sensible e insensible al esteroide inhalado en los cambios estructurales de las vías aéreas asociados con el asma, o alternativamente a que para obtener una inhibición completa de la declinación del VEF₁ se requiere de una dosis del corticoide inhalado mayor que la empleada en el estudio.

Paralelamente al efecto sobre la remodelación de las vías aéreas, el corticoide demostró producir una disminución de un 50% del riesgo de tener una exacerbación severa y de un 30% en el uso de corticoides sistémicos, lo que significa un buen cumplimiento del objetivo primario.

Precocidad del uso de los corticoides

La pobre respuesta a los corticoides inhalados de la remodelación de las vías aéreas en pacientes asmáticos crónicos, como lo han atestigüado los estudios histopatológicos de biopsias bronquiales^{16,17,18}, sumado a lo temprano de la aparición de la remodelación de las vías aéreas, han puesto de relieve la necesidad de que el tratamiento esteroideal se inicie lo más precozmente posible, apenas se haya hecho el diagnóstico. Este tratamiento debería mantenerse indefinidamente, como lo sugieren los trabajos que han revelado que los beneficios asociados con la terapia esteroideal inhalatoria se pierden al discontinuarlos¹⁹.

Basados en estos principios, GINA en 1998²⁰ y en 2002⁴, sabiendo que el asma inicial es mayoritariamente leve, han propuesto iniciar el tratamiento con corticoesteroides inhalados en el asma persistente leve, definido como aquel que tiene síntomas más de una vez a la semana, pero menos de una vez al día, con síntomas nocturnos menos de dos veces al mes, y con un VEF₁ < 80% del valor teórico. Esta indicación estaría muy de acuerdo con los resultados recientes del estudio START.

Como el asma se inicia mayoritariamente en la niñez, el tratamiento precoz, en esta etapa de la vida, aseguraría una eficiente prevención de la remodelación de las vías aéreas, como lo han sugerido recientemente Holt y cols²¹.

Tabla 1. Resultados del Estudio START

	Budesonida		Placebo		P
	1 año	3 años	1 año	3 años	
Cambio %					
VEF ₁ post β ₂ agonista	0,62%	-1,79	-2,11%	-2,68	< 0,01
Diferencia del VEF ₁ entre Budesonida y placebo a 3 años = 0,88%					< 0,005

Mejoría significativa del % de VEF₁ tanto pre como post broncodilatador (efecto beneficioso sobre remodelación).

Modificado de Pauwels R et al¹⁵

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- BROWN P J, GREVILLE H W, FINUCANE K E. Asthma and irreversible airflow obstruction. Thorax 1984; 29: 131-6.
- 2.- GREENOUGH A, LOFTUS BG, PIRVAL J, PRICE J F.

- Abnormalities of lung mechanics in young asthmatic children. *Thorax* 1987; 42: 500-5.
- 3.- JEFFERY P K. Remodeling Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-S38.
 - 4.- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH revised 2002. Chapter 4: Mechanisms of Asthma. Pages 49-66.
 - 5.- LIEBERMAN P, YATES S W, WELK K. Pulmonary remodeling in asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 230-4.
 - 6.- PEAT J K, WOOLCOCK A J, CULLEN K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171-9.
 - 7.- HUDON C, TURCOLTE H, LAVIOLELLE M, CARRIER G et al. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 195-202.
 - 8.- BACKMANN K S, GREENBERGER P A, PATTERSON R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with "irreversible asthma". *Chest* 1997; 12: 1234-40.
 - 9.- LAITINEN L A, LAITINEN A, HAATHELA T. Airway inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 696-704.
 - 10.- AGERTOFT L, PEDERSEN J. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
 - 11.- HAATHELA T, JARVINEN M, KAVA T et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline with an inhaled corticosteroid, budesonide in newly detected asthma. *N Eng J Med* 1991; 325: 388-92.
 - 12.- VAN ESSEN-ZANDROLET E E, HUGHES M D, WAALKENS H J et al. Effect of 22 months of treatment with corticosteroid and beta agonists on lung function, airway inhaled responsiveness and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547-54.
 - 13.- DOMPELINE E, VAN SCHAYCK CP, VAN GRUSVEN P M et al. Showing the deterioration of asthma and COPD during bronchodilator therapy and adding inhaled corticosteroid: a 4 years prospective study. *Ann Int Med* 1993; 118: 770-8.
 - 14.- CAMP. Long-term effects of Budesonide or Nedocromil in Children with asthma. The Childhood Asthma Management Program (CAMP). *New Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
 - 15.- PAUWELS R, PEDERSEN S, BUSSE W, TAN W C et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-16.
 - 16.- WANG J H, TRIGGS C L, DEVALIA J L, JORDAN S et al. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on expression of proinflammatory cytokines and activated eosinophils in the bronchial epithelium of patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1025-34.
 - 17.- JEFFERY P K, GODFREY R W, ADELROTH E et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative high and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-9.
 - 18.- LUNDGREN R, SODEBERG M, HOISTEDT P et al. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled corticosteroids. *Eur Resp J* 1998; 1: 883-9.
 - 19.- LAITINEN L A. Early intervention in asthma with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (part 2): S552-85.
 - 20.- Global initiative for Asthma (GINA). A pocket guide for Physicians and Nurses. NIH revised 1998.
 - 21.- HOLT P G, SLY P D. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000; 55: 700-3.