

# Asma. Tratamiento basal

M.A. Romero Falcón, A. Gómez-Bastero Fernández

## INTRODUCCIÓN

Ante el diagnóstico o la sospecha de asma bronquial en un paciente, es importante comenzar con un adecuado manejo, con el objetivo principal de alcanzar el control del asma de manera actual y reducir el riesgo futuro; de manera que el paciente se mantenga con la mínima sintomatología y alteración funcional, evitando las reagudizaciones y la pérdida progresiva de la función pulmonar y, en lo posible, los efectos adversos de los tratamientos<sup>(1,2,5)</sup>.

Los principales componentes para alcanzar los objetivos del tratamiento basal del asma se centran en la terapia farmacológica, la educación del paciente y otros tratamientos como son el control ambiental, la vacunación, la inmunoterapia, la deshabitación tabáquica y el manejo de las comorbilidades asociadas al asma.

Para ello, nos centraremos en las recomendaciones de las principales guías de asma publicadas<sup>(1,3,4)</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se clasifica según su forma de actuación en: **fármacos de mantenimiento**, son aquellos que deben mantenerse de forma continua durante largos periodos de tiempo, y **fármacos de rescate**, aquellos que se utilizan a demanda ya que actúan de manera rápida, como prevención de la broncoconstricción o como primera elección en las exacerbaciones<sup>(1,2)</sup>. La vía de elección de administración de los fármacos es la inhalatoria, siempre que sea posible<sup>(2)</sup>.

Dentro de los fármacos de mantenimiento se incluyen principalmente los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada (LABA), los agonistas muscarínicos de acción prolongada (tiotropio o glicopirronio), los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) y los anticuerpos monoclonales<sup>(1)</sup>. Otros fármacos como las cromonas y teofilinas están en desuso por su menor eficacia.

Por otra parte, entre los fármacos de rescate se encuentran los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA), los anticolinérgicos de acción corta inhalados (SAMA), así como las combinaciones de budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol utilizadas a demanda.

## Tratamiento escalonado

El tratamiento farmacológico debe ser **escalonado** en función de los niveles de gravedad. De esta manera, los escalones de tratamiento del asma son seis según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)<sup>(1)</sup>, y cinco en el caso de las guías *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>(4)</sup>.

Basándonos en la GEMA, los escalones son los siguientes según se muestra en la tabla 1.

### Escalón 1

Se pueden considerar diferentes opciones terapéuticas. Pueden emplearse SABA inhalados (salbutamol o terbutalina) a demanda. Estando indicados en

**TABLA 1.** Tratamiento escalonado del asma<sup>(1)</sup>.

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
<b>De elección</b>		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	Tratamiento del escalón anterior + biológico
<b>Otras opciones</b>		ARLT	GCI a dosis medias	GCI a dosis medias + ARLT  GCI a dosis medias + LABA + LAMA	Si mal control: • LAMA • ARLT, y/o • Teofilina, y/o • Azitromicina	Si fracaso: • Termoplastia endobronquial • Glucocorticoides orales • Triamcinolona intramuscular
<b>A demanda</b>	SABA o GCI + formoterol o GCI + salbutamol	SABA o GCI + formoterol o GCI + salbutamol (sin tratamiento de mantenimiento)	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol	SABA o GCI + formoterol
Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades						
Considerar inmunoterapia con alérgenos						

ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada; LAMA: agonistas muscarínicos de acción prolongada (tiotropio o glicopirronio); SABA: agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta.

pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de dos veces al mes y de corta duración), estando asintomático entre los episodios, sin síntomas nocturnos, con una función pulmonar normal y sin exacerbaciones en el año previo.

Se puede utilizar también la combinación budesonida/formoterol en un solo inhalador a demanda, en relación con un estudio aleatorizado realizado en pacientes adultos con asma donde se observó que la utilización de budesonida/formoterol a demanda fue superior a salbutamol a demanda en la prevención de exacerbaciones<sup>(6)</sup>.

También se podría utilizar la asociación dipropionato de beclometasona/salbutamol a demanda<sup>(7)</sup>, aunque no está considerado en la ficha técnica ni existen estudios que hayan analizado su coste-beneficio.

La broncoconstricción inducida por ejercicio puede ser prevenida por los SABA inhalados administrados unos 10-15 minutos antes de realizar el ejercicio.

Otras opciones pueden ser en casos de intolerancia a los SABA, el uso de SAMA como el ipratropio como medicación de rescate o alivio.

## Escalón 2

El tratamiento de elección en este nivel es un GCI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, flutica-

sona o mometasona) a dosis bajas y administrado diariamente. Los GCI, administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz del asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios como para disminuir el riesgo de exacerbaciones<sup>(1)</sup>.

Con relación a la potencia de los GCI que se recoge en la tabla 2, está basada en los resultados de los estudios recogidos en las respectivas fichas técnicas autorizadas (diseños clínicos de eficacia/seguridad). Sin embargo, un reciente estudio con un diseño farmacodinámico<sup>(8)</sup> parece cuestionarlo, aunque se precisan de más estudios complementarios para promover cambios en las guías<sup>(9)</sup>.

Dos ensayos clínicos mostraron que la estrategia de administración de la combinación formoterol/budesonida en un solo inhalador a demanda, en comparación con la del tratamiento continuo con GCI en el asma persistente leve, no era inferior en la prevención de exacerbaciones (que fueron similarmente bajas). Sin embargo, resultó inferior en el mantenimiento del control y en el incremento de la función pulmonar<sup>(10,11)</sup>. También se ha observado un resultado similar con beclometasona/salbutamol<sup>(7)</sup>.

Otras opciones como tratamiento alternativo puede ser el uso de los ARLT, aunque son menos eficaces que los GCI.

**TABLA 2.** Potencia aproximada de los GCI(1).

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Fluticasona furoato	-	92	184
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

### Escalón 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA (salmeterol, formoterol o vilanterol) inhalados, que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo o por separado<sup>(1)</sup>. Teniendo en cuenta que los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia.

La combinación de budesonida/formoterol o beclometasona/formoterol puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de rescate (estrategia MART) dado el inicio de acción rápida del formoterol.

En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de un GCI a dosis baja (budesonida o beclometasona) y formoterol en pauta fija, en estrategia MART, es más eficaz reduciendo las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA o que dosis más altas de GCI.

Otras opciones pueden ser aumentar la dosis de GCI hasta dosis medias, o utilizarse un GCI a dosis bajas asociado a un ARLT.

### Escalón 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de un GCI a dosis baja (budesonida o beclometasona) y formoterol en pauta fija, en estrategia MART, es más eficaz reduciendo las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA o que dosis más altas de GCI.

Otras opciones: puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias, con un ARLT.

En pacientes con asma que no alcanzan el control a pesar del tratamiento puede considerarse añadir un LAMA (tiotropio o glicopirronio) a la combinación de

GCI a dosis medias y LABA en un solo inhalador<sup>(12)</sup> o en dispositivos diferentes<sup>(13)</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se necesitan más estudios para posicionar la triple terapia en este escalón terapéutico<sup>(14)</sup>.

### Escalón 5

La opción de elección en este escalón terapéutico sería la combinación de GCI a dosis altas en combinación con un LABA<sup>(1)</sup>.

Otras opciones: se puede introducir un LAMA (tiotropio o glicopirronio) como tratamiento de mantenimiento en pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA, y que tengan un FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador ≤ 70%, mejorando la función pulmonar y reduciendo las exacerbaciones.

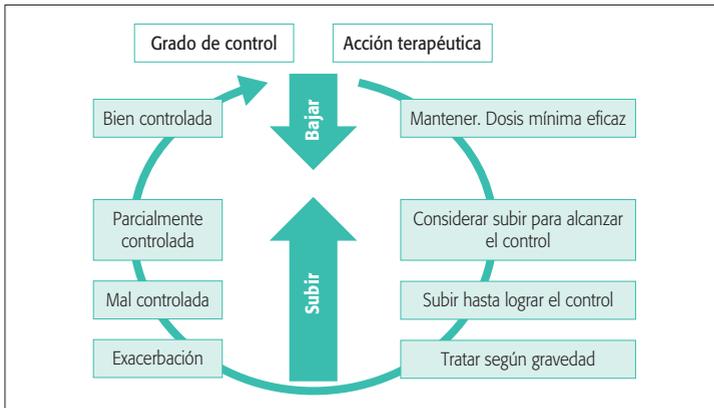
Así, otros fármacos de mantenimiento a añadir son los ARLT, teofilinas de liberación retardada o macrólidos. Concretamente, la azitromicina administrada tres días a la semana durante meses, puede presentar mejoría en el control de pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, así como en el asma eosinofílica.

### Escalón 6

En aquellos pacientes en los que persiste un mal control del asma y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse añadir un tratamiento biológico (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab o dupilumab) según el fenotipo y tras la realización de una evaluación sistemática especializada.

En pacientes seleccionados y en los que fracase el tratamiento biológico puede considerarse como tratamiento la termoplastia endobronquial.

Finalmente, como última opción, cuando a pesar del tratamiento anterior el paciente continúa con limita-



**Figura 1.** Ajuste cíclico del tratamiento. (Modificado de GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. 2021).

ción diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, puede considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible) o administrados por vía intramuscular como la triamcinolona<sup>(1)</sup>.

### Ajuste cíclico del tratamiento

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente, en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación.

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta **forma cíclica de ajuste** del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva y que se le revisa periódicamente para mantenerlo. Por tanto, el manejo del asma debe de pasar por una valoración, ajuste y reevaluación de la respuesta posteriormente (Fig. 1).

Una vez conseguido un **buen control** del asma durante al menos 2-3 meses, puede reducirse escalonadamente el tratamiento hasta identificar la pauta terapéutica mínima con la que se mantiene controlada la enfermedad.

Cuando **no se consigue un control adecuado** de los síntomas y de las exacerbaciones, es conveniente plantearse un salto de escalón terapéutico, después de comprobar que la técnica inhalatoria es correcta, no existe mala adhesión al tratamiento, no hay exposición a desencadenantes asmáticos, el diagnóstico de asma es correcto y las comorbilidades no interfieren en la evolución de la patología.

## OTROS TRATAMIENTOS

### Educación del paciente

El médico a cargo del control, independiente del reajuste del tratamiento, debe asegurar el conocimiento de la enfermedad, el adiestramiento correcto en la terapia inhalada y el manejo inicial por parte del paciente en el caso de aparición de síntomas o exacerbación<sup>(15,16)</sup>.

En este apartado educacional es fundamental concienciar al paciente de la importancia de la adherencia al tratamiento prescrito. Numerosos estudios han confirmado que las tasas de incumplimiento terapéutico o pobre adherencia al tratamiento son bastante elevadas. Así, hasta un 46% de los pacientes con asma no cumplen adecuadamente con el tratamiento prescrito<sup>(17)</sup>. La medida de la adhesión terapéutica es una tarea compleja en toda enfermedad crónica y quizá todavía más cuando se trata de evaluar la adherencia a la medicación inhalada. Otra cuestión importante es comprobar la técnica inhalatoria, dado que se han indicado errores críticos en su utilización en un número notable de casos. Esta mala utilización de los inhaladores se ha asociado a un incremento en las hospitalizaciones, visitas a urgencias, ciclos de corticosteroides sistémicos y antibióticos, y peor puntuación del cuestionario ACT. En la elección del dispositivo debe tenerse en cuenta varios aspectos fundamentales como son las preferencias del paciente, el pico de flujo inspiratorio, la resistencia del dispositivo y la aparición de efectos adversos locales<sup>(18)</sup>.

### Control ambiental

Una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a alérgenos en cada paciente, se deben

considerar las recomendaciones específicas. Las medidas más eficaces son aquellas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo), asma por epitelios (retirar los animales del domicilio), por cucaracha (uso razonable de plaguicidas) o por hongos aerógenos (reducir mohos en domicilio)<sup>(19)</sup>.

### Vacunación

A pesar de que las personas con asma no son más propensas a contraer la gripe, la infección por este virus puede ser más grave para ellas, incluso si el asma es leve o sus síntomas se controlan con medicación. Esto se debe a que este virus puede causar más inflamación, desencadenando más crisis de asma y empeorar los síntomas habituales. También puede conducir a una neumonía u otras enfermedades respiratorias graves. La vacunación antigripal anual debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños<sup>(20)</sup>. De forma similar, y dado que la población asmática tiene un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva, diversos documentos de consenso de expertos internacionales, nacionales y el mismo Sistema Nacional de Salud recomiendan la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con asma grave<sup>(21)</sup>.

### Inmunoterapia

La inmunoterapia con alérgenos ha demostrado ser eficaz para el asma alérgica bien controlada en los escalones terapéuticos de 2 a 4, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos que sea clínicamente relevante. No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia. En la última actualización de la guía GEMA<sup>(1)</sup> se ha considerado la eficacia de la inmunoterapia sublingual, en comprimidos o liofilizado oral, por reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate, y mejorar el control en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica.

### Deshabitación tabáquica

Los trabajos publicados en los últimos 30 años han indicado de manera concluyente que fumar se

asocia a una mayor gravedad y a la falta de control del asma.

Los asmáticos fumadores tienen con más frecuencia que los no fumadores o fumadores de menos de 5 paquetes/año limitaciones para realizar su actividad diaria. En cuanto a la gravedad, los fumadores habituales tienen 2,4 veces más posibilidades de presentar exacerbaciones diurnas y hasta 5,4 veces más de sufrir crisis en un periodo de observación de 12 meses<sup>(22)</sup>.

Asimismo, es conocido que el tabaquismo disminuye la eficacia del tratamiento con GCI, lo que provoca una mayor falta de control y mayor gravedad de la enfermedad. Se ha observado una disminución del FEV<sub>1</sub>, así como un aumento de la hiperrespuesta bronquial en los asmáticos fumadores respecto a los no fumadores, ambos tratados con la misma dosis de GCI. La exposición continua al humo del tabaco conduce a una respuesta inflamatoria y de remodelado en la vía aérea de los asmáticos, que también puede explicar el descenso de la capacidad pulmonar y la mayor gravedad de la limitación crónica al flujo aéreo.

Con relación al uso de cigarrillos electrónicos u otros dispositivos de inhalación, no hay evidencia de que estos dispositivos sean más seguros que el tabaco a largo plazo, por lo que no se debe respaldar su uso como una ayuda para dejar de fumar. Además, recientemente se ha relacionado la exposición pasiva al humo de los dispositivos electrónicos que liberan nicotina con un aumento de los síntomas de asma en pacientes jóvenes, además de un aumento de las exacerbaciones<sup>(23)</sup>.

### Comorbilidades

Es importante considerar en la evaluación y en el tratamiento del paciente asmático que puede tener asociado una serie de factores y comorbilidades, como se muestra en la tabla 3.

Estos factores son ajenos a la enfermedad asmática y pueden conllevar la falta de control de la enfermedad y una escasa respuesta terapéutica<sup>(24)</sup>.

Entre las comorbilidades y factores agravantes más frecuentes, debemos tener presentes: disfunción de las cuerdas vocales, factores psicológicos como ansiedad y depresión, consumo de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE),  $\beta$ -bloqueantes no selectivos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), fibromialgia, hipertiroidismo, menstruación/menopausia, obesidad, reflujo gastroesofágico,

**TABLA 3. Comorbilidades en el asma.**

- Obstrucción laringea inducible
- Factores psicológicos
- Fármacos: AINE,  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, IECA
- Fibromialgia
- Hipertiroidismo
- Menstruación/menopausia
- Obesidad
- Reflujo gastroesofágico
- Rinosinusitis/poliposis nasal
- Síndrome de hiperventilación
- Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
- Tabaquismo
- Traqueomalacia y otras traqueopatías

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

rinosinusitis/poliposis nasal, síndrome de hiperventilación, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, tabaquismo, traqueomalacia y otras traqueopatías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. 2021. En: <https://www.gemasma.com>
2. Rodríguez M, Antolín D, Barbarroja J, Sánchez MJ. Actualización en asma. *Medicine*. 2017; 12(3): 1745-56.
3. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. 2019. En: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. En: <http://www.ginasthma.org/>
5. Fanta CH. An overview of asthma management. In: UpToDate. Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. 2021. En: <https://www.uptodate.com>
6. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al.; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2020-30.
7. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2040-52.
8. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(2): 483-93.
9. Plaza V, Gómez-Outes A, Quirce S, Alobid I, Álvarez C, Blanco M, et al. Discrepancies Between GEMA and GINA in the Classification of Inhaled Corticosteroids. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(7): 472-3.
10. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1865-76.
11. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1877-87.
12. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210): 1737-49.
13. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1198-207.
14. Rogliani P, Rondono BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J*. 2021; 58(3): 2004233.
15. Martínez-Moragón E, Palop M, de Diego A, Serra J, Pelliçer C, Casán P, et al; ASMACOST Study Group. Factors affecting quality of life of asthma patients in Spain: the importance of patient education. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(5): 476-84.
16. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. 4ª ed. Madrid: Eosalud; 2018.
17. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Busch A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011; 66(10): 910-7.
18. GEMA Inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas. SEPAR; 2018.
19. Strategy GG, Management A. Global Initiative for Asthma (GINA) What's new in GINA 2021? GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention the Global Initiative for Asthma (GINA). Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
20. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, del Giacco SR, Firinu D, Tsilochristou O, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018; 73(6): 1151-81.
21. Casas Maldonado F, Alfageme Michavila I, Barchilón Cohen VS, Peis Redondo JI, Vargas Ortega DA. Pneumococcal vaccine recommendations in chronic respiratory diseases. *Semergen*. 2014; 40(6): 313-25.
22. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2020; 2(3): 158-74.
23. Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronjy R, Hiemstra PS, Jiménez Ruiz CA, et al. Electronic cigarettes: A task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2019; 53(2): 1-24.
24. Martínez Moragón E. La comorbilidad en el asma. *Clínicas Respiratorias SEPAR*. Barcelona: Editorial Respira; 2016.