

# ASMA

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Definiciones**

### **III. Etiopatogenia**

- Factores desencadenantes

### **IV. Epidemiología**

### **V. Factores de riesgo**

### **VI. Aspectos clínicos**

- Manifestaciones
- Diagnóstico

### **VII. Tratamiento**

- Fármacos antiasmáticos
  - > Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos
  - > Metilxantinas (teofilina)
  - > Antagonistas muscarínicos
  - > Glucocorticoides
  - > Antagonistas de los receptores de leucotrienos
  - > Fármacos biológicos
- Estrategias de tratamiento
  - > Tratamiento de mantenimiento
  - > Abordaje de una crisis asmática
- Terapia no farmacológica

### **VIII. Papel asistencial del farmacéutico**

### **IX. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

Desde el año 1998, cada primer martes del mes de mayo se viene celebrando el Día Mundial del Asma, auspiciado por la organización internacional *Global Initiative for Asthma* (GINA), con el objetivo de aumentar la conciencia global sobre el asma y la necesidad de la atención médica a los pacientes. Para este año 2020, coincidiendo ese primer martes con el día 5 de mayo, el lema elegido ha sido el de “Basta ya de muertes por asma”. Si bien la GINA ha anunciado que pospone la promoción activa de su celebración como consecuencia de la pandemia de COVID-19, diversas organizaciones e instituciones realizarán eventos en todo el mundo con un objetivo común: visibilizar el impacto de la enfermedad para, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### Basta ya de muertes por Asma



El asma es una enfermedad crónica caracterizada por ataques recurrentes de falta de aire y sibilancias y que también suele provocar la aparición de tos y disnea, cuya gravedad y frecuencia varían de una persona a otra; afecta a personas de todas las edades, siendo la enfermedad crónica más común entre los niños. Representa un problema de Salud Pública de elevada prevalencia –con importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas que la padecen– que genera un importante consumo de recursos sanitarios y socio-económicos. La Organización Mundial de

la Salud (OMS) estima que existen más de 235 millones de personas con asma en todo el mundo, siendo la séptima enfermedad más prevalente.

En 2015, por ejemplo, se notificaron casi 400.000 muertes por asma, la mayoría de ellas en pacientes adultos de edad avanzada y un 80% de casos en países con ingresos bajos o medios-bajos, aunque la morbilidad de la patología está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo. La OMS prevé que las muertes por asma aumenten notablemente en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes. A este respecto, si bien es una enfermedad sin cura de la que no se conocen por completo las causas fundamentales, se dispone de herramientas diagnósticas, terapéuticas y preventivas eficaces, y un abordaje que reduzca la inflamación bronquial permitirá reducir el número de exacerbaciones de asma y muertes relacionadas. No obstante, la falta de cumplimiento del tratamiento es uno de los grandes hándicaps en la consecución de esos objetivos.

A fin de visibilizar la relevancia clínica y social de la enfermedad y concienciar sobre la importancia de la educación sanitaria y la adherencia al tratamiento en pacientes con asma para controlar las complicaciones, el Consejo General quiere participar de la celebración del Día Mundial con la divulgación de este informe técnico. Este Punto Farmacológico consiste en una revisión en profundidad sobre el estado actual de la epidemiología y la farmacoterapia, con referencias al conocimiento sobre aspectos clínicos y la etiopatogenia; centra también el foco sobre el importante papel que el profesional farmacéutico puede desarrollar, en sus distintos ámbitos de actuación profesional, en la asistencia sanitaria a los pacientes con asma.

## DEFINICIONES

La versión 4.4 de la *Guía Española para el Manejo del Asma*<sup>1</sup> (GEMA, 2019) plantea el asma como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones similares pero de etiologías probablemente diferentes, lo cual dificulta el alcanzar una definición precisa. En líneas generales, se puede definir como una *enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente* (GEMA, 2019). Esa reversibilidad de las manifestaciones es precisamente la principal característica diferencial con otras enfermedades crónicas del sistema respiratorio, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC.

Se puede definir la *hiperrespuesta bronquial* (HRB), característica crucial de la fisiopatología del asma, como un estrechamiento de las vías respiratorias inferiores (*Figura 1*) en respuesta a estímulos –inocuos en personas sin asma– que conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de la inflamación; el tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina totalmente.

Otra característica típica del asma es la *variabilidad*, definida por la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos. Esa variabilidad, y la funcionalidad pulmonar en general, se pueden determinar mediante la medida diaria del flujo espiratorio máximo y otros *parámetros respiratorios*. Entre los más utilizados para el diagnóstico y en la descripción clínica de un

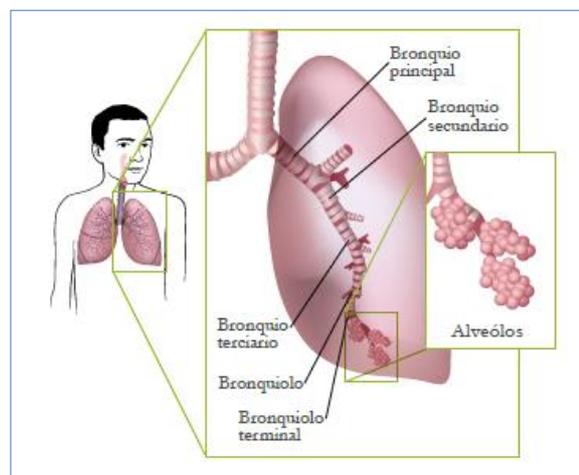


Figura 1. Estructura anatómica del tracto respiratorio inferior.

cuadro asmático, se pueden destacar los siguientes:

- > **Capacidad Vital (CV):** volumen máximo que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en condiciones **no forzadas**, y corresponde a la suma de VC + VRI + VRE; siendo:
  - Volumen corriente (VC): cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), esto es, el volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio; habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado, aunque no corresponde exactamente con éste. En término medio es de 0,5 l en los adultos.
  - Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI): máximo volumen de aire que puede ser inspirado; habitualmente está en torno a 3 l (con diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).
  - Volumen de Reserva Espiratoria (VRE): volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l en los adultos.
- > **Capacidad Vital Forzada (CVF):** el equivalente a la CV pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.

<sup>1</sup> La GEMA es la guía de práctica clínica del asma basada en la evidencia científica de referencia mundial en español. Aglutina la colaboración de 16 sociedades científicas y otras organizaciones afines,

y probablemente constituye el consenso de mayor magnitud efectuado en España sobre una enfermedad.

> **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>):** volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Una variante de este parámetro es el VEF<sub>1%</sub>, la fracción correspondiente del VEF<sub>1</sub> entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ( $VEF_{1\%} = [VEF_1/CV] \times 100$ ). Actualmente, se acepta también como valor porcentual el correspondiente al cociente VEF<sub>1</sub>/CVF.

La guía GEMA establece también una definición de los tipos de asma según su gravedad. Así, las siguientes tablas muestran los criterios de clasificación del asma en adultos (Tabla 1) en 4 categorías (intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave) y la del asma en población pediátrica (Tabla 2) en otras 4 categorías (episódica ocasional, episódica frecuente, persistente moderada y persistente grave). Cabe destacar que el asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave.

**Tabla 1.** Clasificación del asma en adultos.

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No ( $\leq 2$ días/semana)	$> 2$ días/semana	Todos los días	Continuos, varias veces al día
Medicación de alivio (agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción corta)	No ( $\leq 2$ días/semana)	$> 2$ días/semana (no a diario)	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	$\leq 2$ veces/mes	$> 2$ veces/mes	$> 1$ vez/semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Moderada	Bastante	Mucha
Función pulmonar (VEF <sub>1</sub> ), % teórico	$> 80\%$	$> 80\%$	$> 60\%$ pero $< 80\%$	$\leq 60\%$
Exacerbaciones	Ninguna	Ninguna o 1/año	$\geq 2$ /año	$\geq 2$ /año

**Tabla 2.** Clasificación del asma en niños.

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	De pocas horas o días de duración; $< 1$ cada 10-12 semanas y máximo 4-5 crisis/año	$< 1$ cada 5-6 semanas; máximo 8 crisis/año	$> 1$ cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas entre crisis	Asintomático, buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	No	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	No	No	$\leq 2$ noches/semana	$> 2$ noches/semana
Medicación de alivio (agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción corta)	No	No	$\leq 3$ días/semana	$> 3$ días/semana
Función pulmonar:				
- FEV <sub>1</sub> , % teórico	$> 80\%$	$> 80\%$	$> 70\%$ y $< 80\%$	$< 70\%$
- Pico de flujo espiratorio (PFE)	$< 20\%$	$< 20\%$	$> 20\%$ y $< 30\%$	$> 30\%$

## ETIOPATOGENIA

Como se ha sugerido previamente, los distintos fenotipos clínicos del asma, aunque con manifestaciones similares, pueden presentar etiologías probablemente diferentes. *Grosso modo*, el asma ha pasado de ser considerada durante muchos años como una reacción de hipersensibilidad de tipo I (mediada por una respuesta inmunitaria adaptativa), en la que lo importante era el episodio de broncoespasmo desencadenado por la liberación de mediadores tras la degranulación del mastocito al producirse la reacción alérgeno-inmunoglobulina E (IgE) específica, a ser interpretada –gracias a una creciente evidencia– como un **proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas** puesto en marcha por una serie de factores desencadenantes o predisponentes que se verán más adelante. Actualmente se considera que la inmunidad innata también tiene un rol importante en las distintas vías que subyacen en la compleja patología del asma (Mims, 2015).

En cualquier caso, la presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica patológica común, presente incluso en casos de síntomas episódicos, que afecta a toda la vía respiratoria, desde su inicio en la mucosa nasal; en cambio, la intensidad de la inflamación no se relaciona consistentemente con la gravedad del cuadro.

Se ha descrito que existe una estrecha relación entre el asma y la atopia, englobándose ambas patologías dentro de las llamadas **enfermedades mediadas por inflamación tipo 2**. De hecho, en la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células *Natural Killer* (NK) y linfocitos T helper tipo 2 (Th2), que interactúan estrechamente con células estructurales de las vías respiratorias en la liberación de mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad y la persistencia de la inflamación.

En detalle, son numerosas las **células inflamatorias y estructurales** implicadas en el asma, entre las que destacan las siguientes (Figura 2):

- > Eosinófilos: representan el 1-6% de todos los leucocitos circulantes y su infiltración en las vías aéreas es una alteración histológica básica del asma: la inflamación eosinofílica<sup>2</sup> identifica un fenotipo que representa el 40-60% de todos los casos de asma, cuya gravedad se correlaciona con el nivel de eosinófilos en sangre y esputo. En pacientes asmáticos los eosinófilos están activados y su apoptosis, inhibida. En ese contexto, producen y liberan –tras la internalización de complejos antígeno-anticuerpo gracias a los receptores de IgE específica que tienen en su superficie– mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria: gránulos con enzimas responsables del daño epitelial en las reacciones alérgicas (histaminasa y arilsulfatasa) y leucotrienos (que contribuyen a la broncoconstricción e hipersecreción de moco); también segregan productos citotóxicos como anión superóxido, proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina.
- > Células dendríticas: los asmáticos presentan un exceso de células dendríticas plasmocitoides (de tipo II u origen linfoide), aunque también se detectan en sangre las mieloides (tipo I u origen medular). Son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2. Pueden activarse directamente por el antígeno (despliegan en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE) y desempeñar cierto papel en los fenómenos de hiperreactividad bronquial e inflamación neurogénica.
- > Linfocitos T: elevados en la vía aérea, existe un desequilibrio en la relación de células Th1/Th2, con predominio de los Th2, encargadas de liberar citocinas específicas (in-

<sup>2</sup> El ciclo biológico completo de los eosinófilos, desde su producción en la médula ósea hasta alcanzar el lugar donde se produce el pro-

ceso inflamatorio, de la producción a su reclutamiento, de la activación a la apoptosis, está estrictamente modulado por la interleucina 5 (IL-5) y su receptor específico (IL-5R).

- cluidas IL-4, 5, 9 y 13) que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los linfocitos T reguladores están disminuidos (CD4+) y los linfocitos T citotóxicos NK (CD8+) elevados.
- > Mastocitos: aumentados tanto en el epitelio bronquial como infiltrando el músculo liso de la pared. Su activación da lugar a la liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio (histamina, leucotrienos, prostaglandina D2) que mantienen y promueven la inflamación.
- > Neutrófilos: elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, sobre todo durante las exacerbaciones, en caso de tabaquismo y en casos de asma relacionada con el trabajo, posiblemente como consecuencia del tratamiento corticoideo.
- > Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar sus mediadores, que amplifican la inflamación (especialmente en asma grave).

- > Células epiteliales: el epitelio de las vías aéreas no ejerce una simple función de barrera, sino que es sensible a cambios físicos de su microambiente, contaminantes o infecciones víricas, y puede responder sintetizando mediadores biológicos diversos, como el ácido araquidónico, óxido nítrico, endotelinas, citocinas y factores de crecimiento. Así es capaz de modular la función del músculo liso, cuyas células proliferan (hiperplasia) y crecen (hipertrofia), pudiendo expresar también los citados mediadores.
- > Células endoteliales: mediante la expresión de moléculas de adhesión, participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea.
- > Fibroblastos y miofibroblastos: por estímulos de citocinas como la IL-4 y la IL-13, se convierten en células inflamatorias activadas, participando en la remodelación de la vía aérea (producen colágeno y proteoglicanos). Su número aumenta con mayor intensidad tras una exposición a alérgenos.

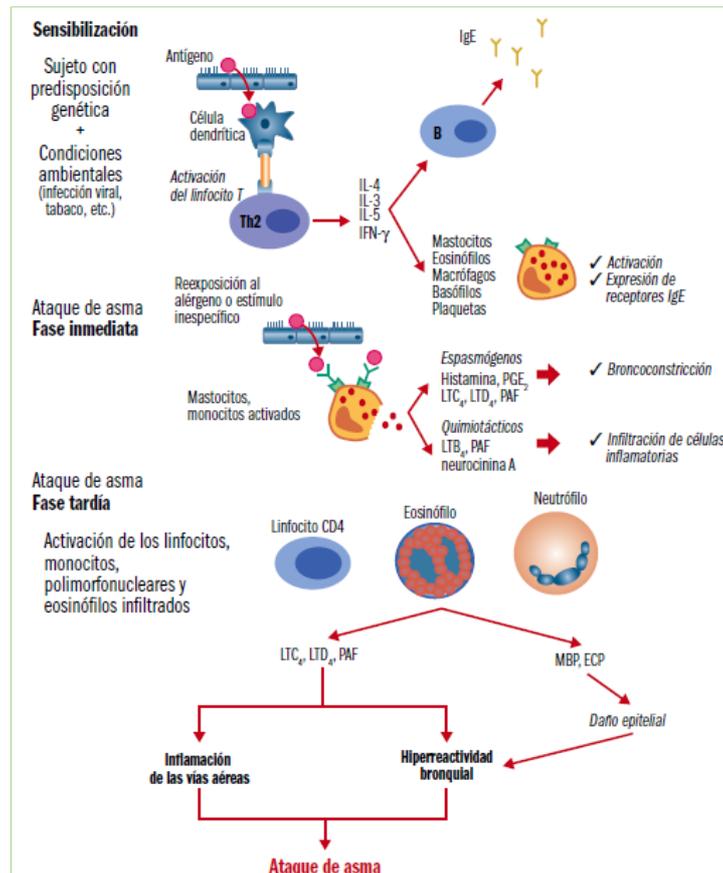


Figura 2. Eventos celulares en el asma. ECP: proteína catiónica del eosinófilo; MBP: proteína básica mayor; IFN-γ: interferón γ; IgE: inmunoglobulina E; IL-2, 3, 4: interleucina 2, 3, 4; LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>: leucotrienos B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>; PAF: factor activador de plaquetas; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; Th2: linfocitos T *helper* 2.

Según se viene sugiriendo, las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de **mediadores bioquímicos** y moléculas con funciones muy variadas. Existe cierto consenso en torno a la idea de que las respuestas inflamatorias tipo 2 en el asma – predominantes en la mayoría de casos– son iniciadas por citocinas como la IL-25, IL-33 o TSLP (linfopoyetina tímica estromal), llamadas *alarminas*, secretadas tras la exposición a contaminantes, infecciones o alérgenos. Esas citocinas derivadas del epitelio activan a las células presentadoras de antígenos (dendríticas y NK) para inducir la respuesta inmunitaria adaptativa Th2. Una vez activas, las células Th2 migran hacia el epitelio y la mucosa subepitelial de la vía aérea, donde secretan las *citocinas tipo 2*, IL-5 e IL-13, que ejercen un papel crucial en patogénesis y el desarrollo de muchas características de la enfermedad. Las alarminas también activan directamente a las células linfoides innatas pulmonares (células dendríticas tipo 2 o plasmocitoides) para que secreten una gran cantidad de IL-5 e IL-13; tras su estimulación, esas células pulmonares producen pequeñas cantidades de IL-4, que es importante en la diferenciación de células Th2. No está del todo claro si esto representa una interacción entre los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos.

Las citocinas tipo 2 promueven el reclutamiento y la supervivencia de células efectoras – mastocitos y eosinófilos– (sobre todo, la IL-5) y median la producción de IgE por las células B (sobre todo, la IL-13), un aumento de los niveles de óxido nítrico (FeNO) en la fracción exhalada y un incremento de los niveles séricos de periostina. La inflamación eosinofílica en las vías aéreas y la síntesis de IgE son, de hecho, eventos centrales en el asma tipo 2 y en la patogénesis de las exacerbaciones (Robinson *et al.*, 2017).

También se puede destacar el papel de otras moléculas –algunas ya citadas– en el proceso inflamatorio del asma, tales como: la IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , que amplifican la respuesta inflamatoria; el factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (GM-CSF), que prolonga la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea; la histamina, que liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria; el óxido nítrico, potente

vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales; y la prostaglandina D<sub>2</sub>, un broncoconstrictor derivado fundamentalmente de mastocitos que está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

La respuesta inflamatoria provoca cierto grado de daño en el epitelio bronquial, con pérdida de células ciliadas y secretoras y descamación de células epiteliales. El proceso de reparación subsiguiente puede ser anormal. Así, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos (como respuesta a la inflamación crónica o independiente de ésta), conocidos como **remodelación de las vías respiratorias** que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal y fibrosis subepitelial (por depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos bajo la membrana basal), hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial y proliferación y dilatación de los vasos sanguíneos (aumento de la permeabilidad), que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar.

En ciertos casos estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad, pues contribuyen a la obstrucción bronquial, en ocasiones irreversible (GEMA, 2019). Algo similar ocurre con la **hiperreactividad bronquial** (HBR) –estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma–, un evento fisiopatológico crucial en asma ligado a la descamación y al daño del epitelio de las vías aéreas, que permiten la exposición directa a irritantes de las terminaciones nerviosas subepiteliales. La HBR se explica por uno o varios mecanismos: a) contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria (aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células musculares del bronquio); b) desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria (estrechamiento de las vías respiratorias y pérdida del nivel máximo de contracción); c) engrosamiento de la pared de la vía respiratoria (a causa del edema y los cambios estructurales); y d) la sensibilización de los nervios sensoriales colinérgicos (por la inflamación se pueden producir reflejos axónicos locales y vagales conducentes a broncoconstricción, secreción de moco y síntomas como tos y opresión torácica).

Todos los cambios fisiopatológicos anteriores conducen como final común a la **obstrucción bronquial**, que determina la limitación al flujo aéreo y la aparición de la mayoría de los síntomas. Entre los mecanismos implicados en la aparición de dicha obstrucción, estrechamente relacionados con la hiperreactividad bronquial, se han descrito los siguientes:

> **Contracción del músculo liso bronquial**: en respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor; mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias, parcialmente reversible con fármacos broncodilatadores.

- > **Edema de la vía aérea**: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios, es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.
- > **Hipersecreción de moco**: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir oclusión de la luz de las vías respiratorias.
- > **Cambios estructurales de la vía aérea** (ya comentados).

## FACTORES DESENCADENANTES

Se han identificado diversos agentes que pueden desencadenar, por diferentes mecanismos, el estrechamiento intenso de la vía respiratoria, produciendo los síntomas característicos de la **exacerbación asmática**.

### Alergia

Es, con mucho, el factor más frecuentemente desencadenante del asma o su exacerbación. Los **alérgenos** más potentes y comúnmente involucrados en su patogénesis son proteínas de los reinos animal y vegetal que se suelen encontrar en suspensión en el aire, como las procedentes de los ácaros<sup>3</sup> (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*) –los más comunes en nuestro medio, sobre todo en zonas húmedas y cálidas de costa–, las de pólenes<sup>4</sup> (de gramíneas los más típicos, pero también de algunos árboles), de hongos y levaduras (mohos alergénicos de *Alternaria* sp., *Aspergillus* sp. y *Cladosporium* sp., frecuentes en zonas húmedas y lluviosas) o las procedentes de animales (epitelios y fluidos biológicos de gato<sup>5</sup>, perro, roedores o pájaros). Un reciente estudio (Valero *et al.*, 2017) realizado en nuestro país en 2.711 pa-

cientes constató que la sensibilización a aeroalérgenos estacionales –polen– y a ácaros se asocia en mayor medida con rinitis (frecuentemente intermitente y grave) y la sensibilización a *Alternaria* y epitelios animales a asma.

También algunos aditivos alimentarios se han asociado con el desarrollo o agravamiento del asma, desencadenando las llamadas **alergias alimentarias**, en caso de que no estén implicados los mecanismos inmunológicos, **intolerancias alimentarias**. Entre ellos, destacan los sulfitos (presentes en numerosos alimentos, incluyendo cerveza, vino, mariscos, alimentos precocinados, etc.), los glutamatos o la tartracina (colorante amarillo-anaranjado ampliamente utilizado en cocina industrial y doméstica); se ha propuesto que pueden producir broncoespasmo (sulfitos o tartracina, en este último caso con hipersensibilidad cruzada a AINE) o actuar por estimulación de la vía neurogénica del asma (glutamatos) (Cuéllar, 2014).

El asma alérgico comienza con la **sensibilización**: en individuos con predisposición genética y ante determinadas condiciones ambientales

<sup>3</sup> Están presentes en el polvo doméstico. Su mayor antigenemia se encuentra en las heces y no en su estructura morfológica. La exposición a ácaros del polvo en el primer año de vida se correlaciona con el posterior desarrollo de asma.

<sup>4</sup> Los granos de polen son transportados por el aire y suelen producir asma típicamente estacional, ya que se diseminan en período de floración; son neumalérgenos potentes con gran capacidad antigénica y producen especial sensibilización en las personas atópicas.

Entre los pólenes alergénicos identificados en España destacan, por su frecuencia, la parietaria (*Parietaria judaica*) y el olivo (*Olea europaea*), pero también los de gramíneas, como el centeno (*Secale cereale*) y el trigo (*Triticum sativum*), ciertas hierbas (*Plantago lanceolata*) y otros árboles, como el avellano (*Corylus avellana*).

<sup>5</sup> Es especialmente relevante el caso de los gatos, que sensibilizan a los individuos susceptibles a través de dos vías: antígenos contenidos en la saliva y en las glándulas sebáceas de la raíz pilosa.

(infección viral, humo de tabaco, etc.), se produce la interacción del antígeno con las células dendríticas y la posterior activación de linfocitos T, que generan citocinas inductoras de la diferenciación y activación de eosinófilos (IL-5), de la expresión de receptores de la IgE en mastocitos y eosinófilos (IL-4), de la expresión en el epitelio de receptores que atraen a los eosinófilos (IL-4) y de la producción y liberación de IgE por células B (IL-13).

Una **reexposición** al alérgeno desencadena un episodio agudo, **exacerbación** o **ataque de asma**, que clásicamente se ha dividido en 2 fases: i) la *fase inmediata* se caracteriza por la aparición de un espasmo en el músculo liso bronquial como consecuencia de la interacción del antígeno con el mastocito que había expresado y fijado la IgE a sus receptores en la sensibilización, liberando principalmente histamina y leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>), responsables del broncoespasmo; también se liberan otros mediadores (prostaglandina D<sub>2</sub>, neurocinina A, LTB<sub>4</sub>) que provocan una migración de células inflamatorias –eosinófilos y monocitos– hacia esa zona anatómica; ii) la *fase tardía* o *respuesta diferida* ocurre en un tiempo variable desde la exposición inicial al antígeno (6-8 horas), suele ser nocturna, y es resultado de la progresión de una reacción inflamatoria iniciada en la primera fase que conlleva un acúmulo local de eosinófilos; se ha planteado que sus gránulos liberan mediadores citotóxicos que afectan al epitelio respiratorio ciliado.

### Otros factores desencadenantes

Además de la alergia, la bibliografía científica apunta al papel en el desarrollo de asma, entre otros, de los factores agravantes que se enumeran a continuación. La intensidad de la respuesta a estos estímulos, en todo caso, se relaciona con la inflamación subyacente.

- **Actividad profesional:** si se considera el origen de los principales alérgenos implicados en el asma, los profesionales más afectados son los agricultores y ganaderos (antígenos de origen animal y vegetal), panaderos (polvo de cereales), ebanistas

(polvo de madera), personal sanitario (látex y polvo de ispágula), personal de laboratorios químicos y farmacéuticos (antibióticos, enzimas proteolíticas), de la industria alimentaria (cervecera, de cacao, del té...), pintores (resina epóxica), etc. A este respecto, es preciso diferenciar el *asma exacerbado con el trabajo* (empeoramiento causado por las condiciones en el trabajo) del *asma ocupacional* (iniciado por la exposición ocupacional en personas antes sin asma).

- **Condiciones ambientales:** se ha sugerido un papel relevante de la temperatura del aire (aire frío) y su grado de humedad (bajo).
- **Ejercicio físico:** aunque tiene una evidente capacidad para provocar crisis en los pacientes asmáticos, el mecanismo responsable del fenómeno desencadenante no ha sido del todo elucidado: se ha sugerido que podría deberse principalmente a la constricción del músculo liso bronquial, como resultado de la pérdida de calor, de agua o de ambos, pues durante el ejercicio se produce una hiperventilación de aire frío y seco.
- **Infecciones microbianas de las vías respiratorias:** los episodios más graves de asma, sobre todo en niños, ocurren, además de por alergia, en relación con infecciones víricas de la vía respiratoria superior, fundamentalmente por rinovirus y virus respiratorio sincitial (este último es el más frecuentemente responsable de las sibilancias en niños menores de 5 años); también se ha resaltado el papel de *Mycoplasma pneumoniae* entre los 5 y los 10 años.
- **Fármacos:** los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)<sup>6</sup>, el ácido acetilsalicílico y los betabloqueantes no selectivos pueden provocar un agravamiento del asma.
- **Reflujo gastroesofágico:** la aspiración del contenido gástrico hacia las vías aéreas

<sup>6</sup> El mecanismo responsable de la aparición de este fenómeno es desconocido, aunque se sugiere que exista, en esos pacientes, una mayor cantidad de leucotrienos broncoconstrictores y quimiotácticos, debido a la inhibición por los AINE de la enzima *ciclooxigenasa*

(COX). En el caso de los bloqueantes β adrenérgicos, el origen está en la activación de la musculatura lisa bronquial, hasta el punto de inducir broncoespasmo.

puede provocar una respuesta broncoconstrictora a través de un reflejo que, iniciado en la mucosa esofágica por estímulo irritante, se transmite por vía vagal a las vías respiratorias.

- **Factores emocionales:** no es infrecuente que las emociones desencadenen o empeoren las crisis de asma, especialmente aquellas expresiones extremas como la risa, el llanto, la ira o el pánico, o incluso el estrés; pueden provocar hiperventilación e hipocapnia que, a su vez, causarían estrechamiento de las vías aéreas, si bien no se ha demostrado que individuos sanos inicien sintomatología únicamente por motivos emocionales.

Mención aparte merece el **tabaquismo** y, más concretamente, la exposición al humo del tabaco (también de cigarrillos electrónicos), que puede ser considerado tanto como factor desencadenante de exacerbaciones en individuos asmáticos como factor de riesgo para el desarrollo de asma en individuos sanos: algunos trabajos han descrito que supone un aumento del riesgo del desarrollo de asma de entre 3 y 4 veces (Gilliland *et al.*, 2006; Polosa, 2008). En niños asmáticos, parece consistentemente demostrado que la exposición ambiental al humo del tabaco se asocia a un mayor riesgo de ataques de asma y a un empeoramiento clínico, principalmente durante los primeros 2 años de vida. Asimismo, el tabaco puede incrementar el riesgo de desarrollar asma ocupacional en trabajadores expuestos a determinados agentes sensibilizantes.

Una creciente evidencia también refleja el riesgo persistente en la funcionalidad respiratoria de los niños –en particular al alcanzar la adolescencia– del **tabaquismo durante la gestación**, si bien los mecanismos patológicos implicados no han sido esclarecidos (se ha sugerido la posible implicación de alteraciones de índole inmunológica). Por ejemplo, se desarrolló en Australia un amplio estudio epidemiológico (Hollams *et al.*, 2014) a partir de los datos de 1.129 niños con seguimiento clínico desde el nacimiento y durante 14 años (datos de espirometría, sensibilidad bronquial, síntomas respiratorios y niveles de diversos marcadores inmunológicos e inflamatorios); de ellos, el 21%

(N= 237) eran niños nacidos de madres que fumaron durante el embarazo. Los resultados revelaron una significativa relación entre el tabaquismo durante la gestación y la existencia de valores reducidos de función pulmonar en adolescentes nacidos de madres fumadoras, con un incremento del 84% en el riesgo de asma (OR= 1,84; IC<sub>95%</sub> 1,16-2,93; p= 0,016), del 77% en sibilancias persistentes (OR= 1,77; IC<sub>95%</sub> 1,14-2,75; p= 0,011), y del 129% en sibilancias inducidas por ejercicio físico (OR= 2,29; IC<sub>95%</sub> 1,37-3,85; p= 0,002), pero no se halló ninguna relación estadísticamente significativa con el sexo de los niños, marcadores de tipo inmunológico o con antecedentes de asma o atopia en las madres.

Por último, hay que destacar la controversia existente sobre la influencia de la **dieta** en el asma, aunque se reconoce como factor desencadenante el potencial alergénico de alimentos como la leche de vaca, el huevo, frutos secos, cereales, pescados o mariscos. Algunos datos apoyan la utilización de la lactancia materna como única forma de alimentación durante los primeros 4 meses de vida para reducir el riesgo de presentar asma en los primeros 6 años. También se ha planteado una posible acción antiinflamatoria para el aceite de pescado marino (rico en ácidos grasos omega-3 y con capacidad de inhibir la acción de la COX sobre el ácido araquidónico en la producción de prostaglandinas y leucotrienos por macrófagos y neutrófilos) pero los datos sobre su utilidad clínica no son concluyentes: no ejerce un efecto claro sobre sintomatología, función respiratoria o necesidad de broncodilatador. Una mayor evidencia respalda la asociación de un bajo consumo de vitaminas A y C con un ligero (12%) pero significativo incremento del riesgo de sibilancias y asma (Allen *et al.*, 2009), en base a lo cual se ha planteado que la fruta fresca y los vegetales (ricos en vitaminas C, E y betacarotenos, todos potentes antioxidantes naturales) pueden tener cierto efecto preventivo mediante la neutralización de radicales libres implicados en la respuesta inflamatoria asmática; ello no significa que la suplementación por encima de las necesidades diarias suponga una reducción del riesgo.

## EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un problema de salud no transmisible de elevada prevalencia. Según la OMS, se trata de la séptima enfermedad crónica más prevalente en el mundo, con más de **235 millones de afectados**, de los cuales unos 29 millones viven en Europa (en Europa occidental el número de casos se ha duplicado en 10 años). El estudio GBD 2015 (*Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors*), con datos de 188 países desde 1990 hasta 2015, concluyó que el asma era en el año 2015 la **enfermedad respiratoria crónica más prevalente en todo el mundo**, con el doble de casos respecto a la EPOC (aunque la mortalidad de esta última es 8 veces superior). Además, la prevalencia mundial de asma ha aumentado casi un 13% en los últimos 15 años y la enfermedad afecta a personas de todas las edades, en todos los países, culturas y niveles socioeconómicos.

No obstante, se debe subrayar que la prevalencia varía ostensiblemente según la localización geográfica (variabilidad posiblemente explicada por factores genéticos, medioambientales, proporción de población inmigrante o factores organizativos y asistenciales de los servicios de salud), oscilando entre el 2% de Tartu (Estonia) y el 12% en Melbourne (Australia); la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses también presenta grandes oscilaciones, entre el 4,1% en Mumbai (India) y el 32% en Dublín (Irlanda). En este sentido, el *Estudio Europeo de Salud Respiratoria* (GEEEA, 1996) constató en nuestro país unas tasas variables de prevalencia de asma según regiones que van desde el 4,7% en Albacete hasta el 1% en Huelva, pasando por un 3,5% en Barcelona o un 1,7% en Oviedo, y alcanzando en ciertas zonas cifras cercanas al 14%. Y lo que es más preocupante: un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento. Se cree que en España la prevalencia global de síntomas asmáticos también ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el desarrollo industrial: aunque se ha mantenido constante en

los niños de 13-14 años, la tasa anualizada de incidencia ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años.

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>7</sup>, en líneas generales, se estima que **en España sufren asma aproximadamente el 5% de los adultos** (prevalencia inferior a la de países anglosajones y centroeuropeos), siendo más frecuente en mujeres (ratio 2:1 respecto a hombres), **y el 10% de la población infantil** (prevalencia media similar a la de la UE), donde afecta más a niños que a niñas. Además, una mayor proporción de casos se detecta en zonas costeras y, de entre los pacientes adultos en edad laboral –en que la tasa de prevalencia se cree cercana al 7%–, aproximadamente el 20% puede tener asma exacerbado con el trabajo. Un dato importante es que entre el 60% y el 70% de los pacientes asmáticos no tiene un adecuado control de la enfermedad. Así, cerca del 2% de los ingresos en hospitales son debidos a crisis asmáticas y un 80% de estos se consideran evitables con el tratamiento adecuado.

Aunque las formas graves solo suponen el 10% de todos los casos, el asma tiene importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas afectadas generando un elevado consumo de recursos sanitarios y notables costes sociales. España destina un 2% de los recursos económicos de la sanidad pública al asma, con la mayor parte de los gastos (hasta un 70%) destinados al tratamiento del asma no controlada, que es una de las principales causas de absentismo laboral y escolar.

En términos de **mortalidad**, el asma representa la **quinta causa de muerte en países desarrollados**. Según las estimaciones más recientes de la OMS, publicadas en diciembre de 2016, en 2015 hubo 383.000 muertes por asma en todo el mundo, la mayoría en adultos de edad avanzada. Esta cifra, aunque elevada, representa una disminución del 27% respecto a la mortalidad por asma en el año 1990 (GBD, 2017).

<sup>7</sup> Nota de prensa emitida con motivo del Día Mundial del Asma 2019. Disponible en: [https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR\\_asma\\_grave\\_o.pdf](https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR_asma_grave_o.pdf)

## FACTORES DE RIESGO

A pesar de que las causas fundamentales del asma no están completamente esclarecidas, se han descrito una serie de factores de riesgo o predisponentes al desarrollo de la enfermedad, que deben distinguirse de aquellos desencadenantes de la sintomatología (o exacerbación asmática) previamente comentados. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y actúan en diversas edades del paciente. De forma conjunta, pueden explicar al menos en parte el incremento de la incidencia y prevalencia de asma en el mundo.

De todos los factores predisponentes, la **atopia** o predisposición genética a producir cantidades anormales de IgE en respuesta a determinados alérgenos constituye el factor más importante, aumentando en 3,5 veces la probabilidad de padecer asma (Arbes *et al.*, 2007). Los factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de asma, modular la respuesta individual a otros factores de riesgo o influir sobre la acción de otros desencadenantes.

A diferencia de los niños pequeños (en que la mayoría de episodios de disnea sibilante son de carácter viral y tienen un pronóstico generalmente bueno<sup>8</sup>, no pudiéndose catalogar como asma en muchos casos), después de los 3 años de edad las crisis disneicas con sibilancias se corresponden, casi siempre, con asma asociada a atopia. Así, hasta el 35% de las personas con asma grave sufren dermatitis atópica y en torno a la mitad de los afectados de dermatitis atópica padecen asma; algunos estudios incluso sugieren un peor pronóstico en los niños que asocian asma y dermatitis atópica (el padecimiento de asma grave en la infancia temprana implica un mayor riesgo de asma grave en la vida adulta). También se ha observado una probabilidad notablemente aumentada (en 3,2-4,2 veces) de padecer asma en pacientes con sinusitis o rinosinusitis crónicas, patologías ambas

estrechamente vinculadas a la atopia. No obstante, la prevalencia de atopia en la población general en España oscila entre el 30 y el 50%, 5-10 veces más que la del asma.

Junto al evidente riesgo para el desarrollo de asma en cualquier momento de la vida que puede implicar una mayor **exposición ambiental a aeroalérgenos** –ya descritos como factores desencadenantes y que afectan fundamentalmente a personas alérgicas– tanto en el interior (ácaros del polvo, ropa, alfombras, etc., o caspa de los animales de compañía) como en el exterior de nuestros domicilios (partículas contaminantes del aire, pólenes o alérgenos laborales), podemos subrayar el papel de los siguientes factores:

- > La prematuridad y el bajo peso neonatal (< 2,5 kg) se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar asma durante la infancia y adolescencia; el mecanismo causal no está claro, pero podría ser debido al menor calibre y tamaño de las vías aéreas, al aumento de la susceptibilidad a la sensibilización antigénica y a un aumento en la hiperreactividad bronquial desencadenadas por las virosis respiratorias.
- > El nacimiento por cesárea parece aumentar el riesgo de asma en un 52% (Tollanes *et al.*, 2008) y la menarquia precoz también se ha relacionado con un aumento de hasta un 170% de la probabilidad de desarrollar asma (MacSali *et al.*, 2011).
- > Antecedentes familiares de asma o presentar síntomas de la enfermedad antes de los 2 años.
- > El tabaquismo multiplica por 4 el riesgo de padecer asma (Gilliland *et al.*, 2006).
- > El tratamiento con **antibióticos** durante la infancia: algunos trabajos han apuntado a que puede incrementar la probabilidad de padecer asma en hasta 2,8 veces (Marra *et al.*, 2006).

<sup>8</sup> Entre el 30% y el 50% de los casos revierten en la adolescencia, aunque con frecuencia la enfermedad suele reaparecer entre los 20 y los 30 años de edad. Incluso aquellos que se consideran curados

pueden tener obstrucción bronquial subclínica, tos e hiperreactividad bronquial.

- > La urbanización se ha asociado a un aumento del riesgo de asma, pero la naturaleza exacta de esta relación no está clara.

También se ha observado que, curiosamente, algunos factores ambientales que son reconocidos desencadenantes de síntomas de asma se comportan como factores protectores para el

desarrollo de la enfermedad cuando la exposición a los mismos se produce en la infancia.

## ASPECTOS CLÍNICOS

### MANIFESTACIONES

Los principales síntomas y signos clínicos que caracterizan al asma –entendido como un síndrome heterogéneo consecuencia de la compleja interacción entre factores ambientales y genéticos y caracterizado por los eventos fisiopatológicos descritos (obstrucción, inflamación e hiperreactividad bronquial)– son los episodios recurrentes de **sibilancias** o “pitidos en el pecho” (el más característico), **disnea** (dificultad para respirar normalmente), **tos** (mayoritariamente seca) y **opresión torácica**; constituyen los denominados “síntomas guía”. Son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada y aparecen ante diversos desencadenantes, por lo que pueden tener considerables cambios estacionales. Igual que la obstrucción bronquial, son manifestaciones reversibles, lo cual indica que responden bien a la medicación broncodilatadora, considerándose aceptable una respuesta de VEF<sub>1</sub> superior al 15%. Según la gravedad de las manifestaciones, el asma se clasifica en 4 subtipos (ver **Tablas 1 y 2**).

La obstrucción al flujo aéreo que acontece en el asma se origina principalmente durante la espiración. Se produce un aumento de la resistencia al paso de aire en la vía aérea y un descenso en el VEF<sub>1</sub>, en la relación VEF<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (CVF) y en el pico de flujo espiratorio (PEF). Tales cambios originan una disminución en la capacidad vital y un aumento del volumen residual y de la capacidad residual funcional, generando atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar, alteraciones típicas de la **crisis asmática**. En esa situación se produce un desacoplamiento en la relación ventilación-perfusión, con un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, lo cual implica la disminución

de la presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre; si la ventilación alveolar no aumenta lo suficiente, porque el trabajo respiratorio no compensa el aumento de la resistencia y la carga elástica pulmonar ni la menor eficiencia contráctil del diafragma (que pierde parcialmente su curvatura por la hiperinsuflación pulmonar), también se produce un aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub>. La hipoxemia suele ser moderada y responde favorablemente al aumento de la concentración de O<sub>2</sub> inspirado, si bien la evolución depende de la gravedad de la obstrucción y de la fatiga muscular respiratoria.

En suma, la obstrucción bronquial en un ataque agudo de asma exige un aumento significativo del trabajo respiratorio. Las alteraciones se reconocen clínicamente por la contracción activa de la musculatura respiratoria accesoria y por una respiración abdominal paradójica y toracoabdominal alternante en una fase posterior. Si bien la presión en la arteria pulmonar es normal en periodos sin crisis, durante un ataque agudo suele aumentar (hipertensión pulmonar), asociándose con un aumento en la poscarga. En los casos más graves, la elevada presión pleural negativa inspiratoria puede impedir el libre movimiento sistólico del ventrículo derecho –provocando un fallo ventricular fundamentalmente inspiratorio– y la presión pleural positiva durante la espiración compromete el retorno venoso, lo que se manifiesta en forma de ingurgitación yugular durante esta fase del ciclo respiratorio.

A grandes rasgos, en contra de lo que puede ocurrir en niños pequeños, en adultos no existen indicios que demuestren regresión de la en-

fermedad de forma espontánea, salvo en asmáticos ocupacionales con retirada precoz del ambiente laboral. Sí hay evidencias claras acerca de un deterioro más pronunciado de VEF<sub>1</sub> a lo largo de los años en la población asmática respecto a la población sana. En todo caso, la **evolución del asma es variada** y no todos los pacientes empeoran su función respiratoria en igual grado (Alhassan *et al.*, 2016).

Parece que los asmáticos cuya sintomatología debuta después de los 50 años tienen un deterioro clínico y funcional más rápido y marcado que los que inician antes de esa edad; pero estos son una proporción menor, ya que hasta el 95% de pacientes asmáticos sufren su primer episodio antes de los 6 años de edad. En esa línea, una revisión (de Nijs *et al.*, 2013) confirmó que, en comparación con el asma en edad pediátrica, la de inicio durante edad adulta tiene peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento estándar. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos responsables de la mayor gravedad del asma en el adulto todavía son objeto de investigación.

Por otra parte, el análisis de grupos de pacientes de características demográficas, clínicas o fisiopatológicas reconocibles ha permitido identificar **fenotipos** específicos de asma y, en consecuencia, se están desarrollando algunas estrategias terapéuticas específicas. Destacan, entre ellos, algunos fenotipos en base a criterios: a) clínicos: como el de inicio precoz (en <12 años, típicamente alérgico) o el de inicio

tardío (sobre todo en mujeres adultas, no alérgico), el refractario al tratamiento o aquél con limitación al flujo aéreo (**síndrome de solapamiento asma-EPOC**); b) relacionados con desencadenantes: como el asma inducido por AINE, por la menstruación o por ejercicio; o c) inflamatorios: como el asma eosinofílica (suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados) o el asma granulocítica (más común en pacientes con enfermedad y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados).

En el grupo de pacientes adultos, el asma también se ha relacionado con la posible aparición de otras manifestaciones no respiratorias. Por ejemplo, un estudio transversal que incluyó a 12.944 adultos, entre quienes la prevalencia de asma se situó en el 9%, asoció el asma con una mayor frecuencia de síntomas depresivos, concluyendo que los pacientes asmáticos tienen un riesgo incrementado en un 66% de tener un evento de depresión a lo largo de la vida. No se apreció, en cambio, una asociación significativa entre depresión y función pulmonar o el uso de medicamentos antiasmáticos, lo cual sugiere que el aumento de la probabilidad de la depresión en los pacientes con asma no parece estar exclusivamente relacionado con el asma intensa o poco controlada y que las personas con asma, independientemente de su gravedad, pueden beneficiarse de la detección de la depresión en el ámbito clínico (Trojan *et al.*, 2014).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma se debe considerar ante **sospecha clínica** de síntomas y signos como sibilancias, disnea, tos y opresión torácica. En la anamnesis del paciente se debe valorar el momento del debut de la sintomatología, la coexistencia de rinitis alérgica o eczema y la historia familiar de asma o atopia (por la probabilidad aumentada de diagnóstico de asma). En la exploración física, lo más característico son las sibilancias en la auscultación y, en ocasiones, obstrucción nasal en la rinoscopia anterior y dermatitis o eczema. Pero una exploración física común no permite confirmar o descartar el

diagnóstico de asma, lo que determina la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva, habitualmente **pruebas de función respiratoria**, cuya utilidad es mayor en adultos que en niños (por la dificultad técnica de realizarla en niños de < 5-6 años de edad).

La **espirometría** es la prueba diagnóstica de primera elección (GEMA, 2019). Los principales parámetros a determinar mediante el uso de un espirómetro (**Figura 3**) son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>). La obstrucción bronquial se define en la población general

como un cociente  $VEF_1/FVC$  por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7 ( $< 0,8-0,85$  en niños). Un  $VEF_1$  reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un

mayor riesgo de exacerbaciones, aunque muchos pacientes pueden tener una espirometría con valores normales o incluso con un patrón no obstructivo.



Figura 3. Ejemplos de espirómetros utilizados para las pruebas de evaluación de la función pulmonar (izquierda) y de espirómetros de flujo incentivos para inhalación de ejercicio (derecha).

La espirometría suele repetirse, especialmente en los casos con valores normales, a los 15 minutos tras la **prueba de broncodilatación**, en la que se administran 4 inhalaciones sucesivas de 100  $\mu\text{g}$  de salbutamol o su equivalente de terbutalina mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora. Se considera respuesta positiva –broncodilatación significativa– un aumento del  $VEF_1 \geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml ( $\geq 8-9\%$  y  $\geq 100$  ml en niños) respecto al valor basal. Complementariamente, de especial interés en población pediátrica, la identificación de una **respuesta excesiva a un broncoconstrictor** (hiperrespuesta bronquial) puede ayudar ante una sospecha clínica de asma y función pulmonar normal, sobre todo para descartar el diagnóstico. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica; los indirectos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides (el manitol ofrece la ventaja adicional de poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco). Por último, la determinación de la **fracción exhalada de óxido nítrico** (FeNO)

mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, estableciéndose que a partir de 50 ppb se puede considerar asma eosinofílica en adultos (GEMA, 2019). Puesto que ninguno de los síntomas y signos clínicos del asma son específicos, ante la sospecha de dicha patología se debe realizar un **diagnóstico diferencial** con otras enfermedades crónicas respiratorias, en particular con la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC), con la que frecuentemente se relaciona. Se trata de entidades diferenciadas y diferenciables clínica y funcionalmente:

- i) El asma suele presentarse durante la infancia (aunque también puede aumentar su incidencia en edades avanzadas), mientras que la EPOC afecta típicamente a pacientes mayores de 40 años.
- ii) En el asma no existe ninguna correlación necesaria con el tabaquismo (más allá del empeoramiento general de la función respiratoria y de que actúa como desencadenante), mientras que en la EPOC constituye un antecedente casi obligado.

- iii) La disnea solo aparece en los pacientes asmáticos durante los ataques, tras la exposición a alérgenos, irritantes o ejercicio físico, mientras en los pacientes con EPOC es habitual en las tareas cotidianas, especialmente cuando se requiere un cierto grado de ejercicio físico.
- iv) La presencia de tos productiva (con producción de abundante esputo), particularmente por las mañanas, es propia de la EPOC, mientras que en los asmáticos suele producirse una tos nocturna de tipo no productivo (tos seca).
- v) En el asma la proporción VEF<sub>1</sub>/CVF solo es baja durante las crisis, mientras que en la EPOC suele estar persistentemente por debajo del 70%; además, en la EPOC existe una escasa variación diaria en el pico de flujo espiratorio, mientras que en el asma hay una notable variabilidad, aunque es frecuente una reducción matutina.
- vi) La respuesta a los corticosteroides inhalados es otro elemento diferencial entre

asma y EPOC, ya que los asmáticos suelen experimentar una mejoría evidente, mientras que menos del 20% de los pacientes con EPOC responden favorablemente.

Finalmente, por su implicación en la fisiopatología, se debe prestar atención al estudio de la **alergia** con el objetivo de determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que pueden influir en el desarrollo del fenotipo de asma alérgica o en el desencadenamiento de exacerbaciones. Puede realizarse tanto en adultos como en niños y debe ser complementaria a la valoración de los antecedentes personales o familiares de atopia (rinoconjuntivitis, eczema, alergia a alimentos) y la relación de los síntomas con la exposición a aeroalérgenos (de interior, de exterior y ocupacionales). El método de elección es la **prueba de punción epidérmica** o *prick test*, por su alta sensibilidad, bajo coste y la valoración inmediata; los mejores resultados se obtienen con una batería de extractos estandarizados que incluyen los ácaros, epitelios, pólenes y hongos más comunes.

## TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de asma, los **objetivos terapéuticos** pueden considerarse desde una doble óptica: el alivio sintomático y la modificación de la historia natural de la enfermedad. Esto último implica interferir lo antes posible en el deterioro progresivo e inexorable de la función pulmonar (**control de la enfermedad**) y **reducir o prevenir las exacerbaciones periódicas**. Igual que para otras patologías, el primer objetivo ha demostrado ser más fácilmente alcanzable que el segundo, aunque ambos se consiguen en notable grado mediante el uso de medicamentos, cuyo uso busca el fin

último de mitigar la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad de la enfermedad.

El tratamiento del asma debe seguir un plan global e individualizado, consensuado entre el médico y el paciente (o la familia, en casos pediátricos), que marque unos objetivos claros y combine medidas farmacológicas y no farmacológicas; además, se debe revisar periódicamente, coincidiendo con los controles clínicos del paciente, y adaptar las pautas a las circunstancias cambiantes de la enfermedad (sobre todo, factores de riesgo y adherencia terapéutica).

## FARMACOS ANTIASMATICOS

Los antiasmáticos clásicos pueden clasificarse en dos grandes grupos según su acción farmacológica:

- > **Broncodilatadores**: fármacos capaces de relajar el músculo liso de las vías aéreas, a tra-

vés de una diversidad de mecanismos de acción. Tres grupos farmacológicos han mostrado eficacia clínica en el tratamiento del asma: los **agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos**, las **metilxantinas** y los **antagonistas muscarínicos**.

> **Antiinflamatorios bronquiales:** pueden resolver una inflamación bronquial preexistente y/o impedir el posterior desarrollo de inflamación en el asma; dado que son incapaces de revertir el broncoespasmo, no son útiles para el ataque agudo. Entre ellos, encontramos: **glucocorticoides** y **antagonistas de receptores de leucotrienos**.

## 1. Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos

Existe una gran diversidad de fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  (predominantes en músculo liso bronquial, a diferencia de los  $\beta_1$  –de localización cardíaca– o los  $\beta_3$  –relacionados con el metabolismo lipídico intracelular) que, en función de su selectividad, pueden ser: a) no selectivos (agonistas de  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ), como la isoprenalina (isoproterenol), la propia adrenalina (epinefrina), la hexoprenalina y la efedrina; o b) **agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  selectivos**, que son los únicos que actualmente se utilizan en clínica para tratar el asma. Estos últimos presentan una selectividad relativa, lo que implica que, aunque con mucha menor intensidad, también producen efectos relacionados con la acción agonista sobre los receptores  $\beta_1$ . Se clasifican en función de la duración de sus efectos en (Figura 4):

> **De corta duración de acción (SABA**, por sus siglas en inglés): salbutamol y terbutalina, actualmente los únicos autorizados y comercializados; también lo estuvieron fenoterol, orciprenalina (metaproterenol), carbuterol, procaterol y reproterol, pero ya no lo están.

- **salbutamol:** puede encontrarse en formas farmacéuticas de administración directa por vía inhalatoria (Ventoaldo®, Ventolin®, Ventilastin Novolizer®, EFG), en solución al 0,1-0,5% para uso en inhalador (Salbuair®, Ventolin®) o incluso en jarabe (Aldobronquial®, Ventolin®) y comprimidos de administración oral (Ventolin® 4 mg);

De forma interesante, en los últimos años se han desarrollado y autorizado **fármacos biológicos**, anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos frente a moléculas con implicación en la fisiopatología del asma, que han ampliado el arsenal terapéutico disponible frente el tratamiento de determinados fenotipos de la enfermedad.

- **terbutalina:** de estructura química muy similar al anterior, está disponible para uso por vía inhalatoria (Terbasmin Turbuhaler®) y por vía oral (Terbasmin®).
- > **De larga duración de acción (LABA):** con indicación en asma se dispone de bambuterol, formoterol y salmeterol. La lipofilia de estos compuestos les confiere unas características peculiares en su unión con el adrenoceptor  $\beta_2$  que explican la mayor duración de su acción (hasta 12 h) frente a los anteriores.
- **bambuterol:** profármaco de la terbutalina de administración por vía oral (Bambec®, comprimidos 10 mg);
  - **formoterol:** LABA que tiene un inicio de acción relativamente rápido, de administración por vía inhalatoria (Broncoral Neo®, Foradil Aerolizer®, Formatris Novolizer®, Oxis Turbuhaler® y EFG);
  - **salmeterol:** también por vía inhalatoria (Beglan®, Beglan Accuhaler®, Betamican®, Betamican Accuhaler®, Inaspir®, Inaspir Accuhaler®, Serevent® y Serevent Accuhaler®).
  - **vilanterol:** de desarrollo más reciente, este fármaco tiene una duración de acción mayor ( $\geq 24$  h) y se usa fundamentalmente en EPOC, pero también está disponible en combinación con fluticasona para el tratamiento del asma (Revinty Ellipta®).

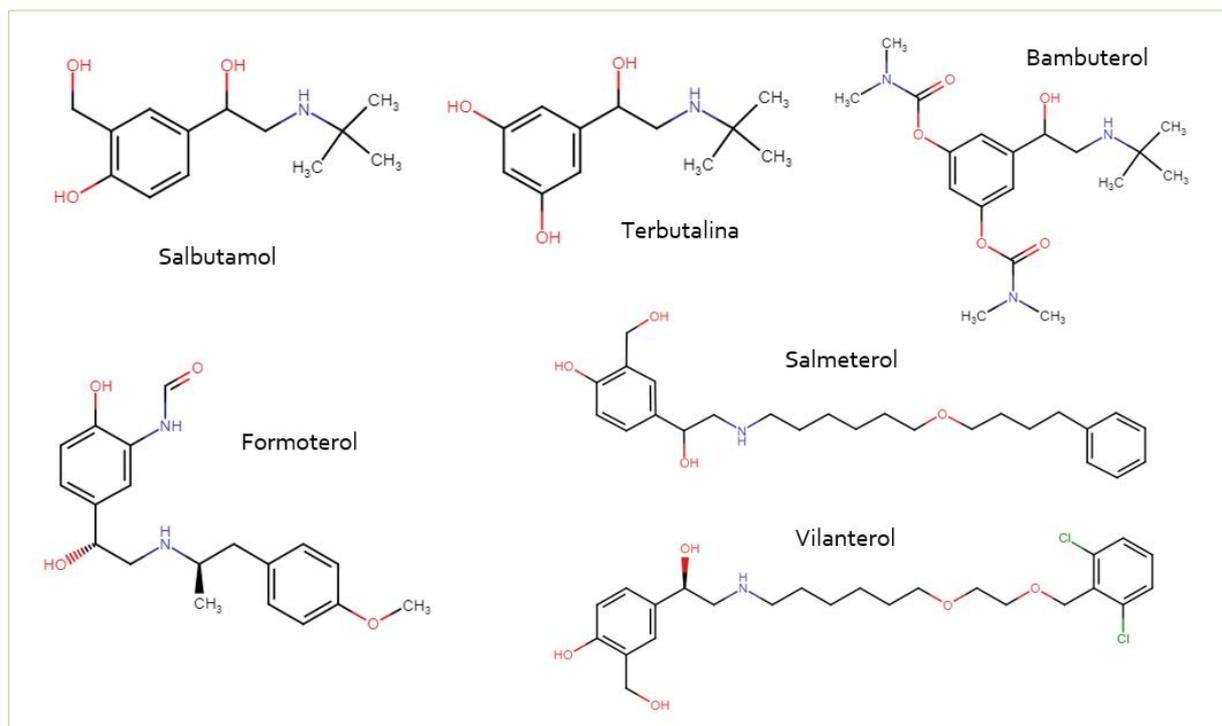


Figura 4. Estructuras químicas de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos selectivos usados en asma.

El comienzo de acción para salbutamol y terbutalina es rápido (inicio de acción en 3-5 min), con un pico de respuesta en 1-2 h y una duración de acción máxima de 3-6 h, dependiendo de la dosis. La administración de estos fármacos de corta duración de acción suele ser *a demanda*, y solo en contadas ocasiones se instaura un régimen pautado. Por el contrario, la administración de los agonistas  $\beta_2$  de larga duración de acción (de aproximadamente 12 h) suele ser siempre pautada y no resultan apropiados para un efecto inmediato, ya que el inicio de su acción es más retardado (por ejemplo, en 20-45 min para salmeterol).

Como se intuye a la vista de los medicamentos disponibles, la vía de elección para la administración de este tipo de broncodilatadores es la **vía inhalatoria**, cuya eficacia ha sido adecuada y ampliamente contrastada. Así, por ejemplo, una revisión realizada sobre un total de 23 estudios clínicos aleatorizados, doblemente ciego y abiertos en asma aguda encontró que la administración de broncodilatadores de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos mediante inhaladores de polvo seco es eficaz tanto en el tratamiento de mantenimiento del asma grave como frente a los ataques agudos de asma, en la misma medida que su administración con inhaladores de dosis fija

presurizados con o sin un espaciador o mediante nebulizadores (Selroos, 2014). Con su uso a largo plazo, es posible que aparezca tolerancia con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico: la ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los receptores  $\beta_2$  pero también al agravamiento del curso natural de la enfermedad.

La mayoría de las **reacciones adversas** de los agonistas  $\beta_2$  son consecuencia de su acción adrenérgica no selectiva y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Por vía oral, producen con frecuencia temblor en las extremidades (efecto  $\beta_2$ ), taquicardia y palpitaciones (por acción directa  $\beta_1$  y vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Estas reacciones son prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Las **arritmias** se observan más a menudo por vía intravenosa u oral cuando hay alteraciones cardíacas previas o se usan estos fármacos en asociación con teofilina; en algunos casos puede aparecer una disminución de la presión parcial de  $O_2$  arterial debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación ventilación/perfusión. Además, el tratamiento con

agonistas  $\beta_2$  puede producir **hipopotasemia** potencialmente grave, en especial, en situaciones de asma grave aguda con hipoxia; el efecto hipopotasémico puede ser potenciado por la administración de tratamientos concomitantes tales como derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, situaciones de riesgo en las que se recomienda monitorizar los niveles séricos de potasio.

## 2. Metilxantinas (teofilina)

Actualmente, la única metilxantina comercializada con indicación en el tratamiento del asma es la **teofilina** (Figura 5), disponible para administración por vía oral, en solución (Elixifilin®) o en comprimidos de liberación prolongada (Teromol retard® y Theo Dur retard®), o como inyectable para vía intravenosa (Eufilina®). Se ha planteado que la teofilina es eficaz en pacientes asmáticos a dosis bajas que producen concentraciones plasmáticas de 5-10  $\mu\text{g/ml}$  y en tratamientos a largo plazo.

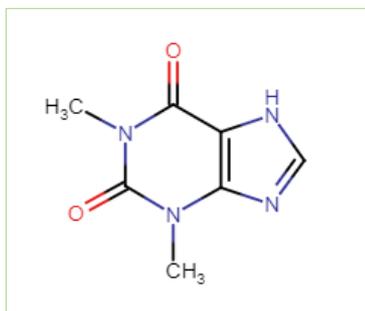


Figura 5. Estructura química de la teofilina.

Durante mucho tiempo se pensó que las metilxantinas actuaban como consecuencia de una inhibición no selectiva de las fosfodiesterasas (PDE) de los nucleótidos cíclicos AMPc y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), con el consiguiente aumento intracelular de ambos. Sin embargo, se ha demostrado que concentraciones plasmáticas terapéuticas de teofilina tienen escasa actividad inhibidora de PDE de nucleótidos cíclicos pero sí como **antagonista de la adenosina**, un mediador que produce broncoconstricción a través de una compleja interacción con receptores purinérgicos A<sub>2</sub>. Además, a esas concentraciones el efecto broncodilatador de las teofilinas es poco intenso, por lo que cabe pensar que otras acciones entran en juego: mo-

dificación de los mecanismos de secuestro intracelular y extrusión de calcio, inhibición de la liberación de mediadores, disminución de la permeabilidad vascular, aumento del transporte mucociliar y mejoría de la contractilidad diafragmática. También se ha descrito que la teofilina aumenta la apoptosis de células inflamatorias (por ejemplo, neutrófilos) e induce la actividad de *histona deacetilasa* inhibiendo la expresión de genes inflamatorios, si bien aún se desconoce la trascendencia de cada una de estas acciones para el efecto terapéutico final.

El **estrecho margen terapéutico** de la teofilina (de 10 a 20  $\mu\text{g/ml}$ , aunque en algunos pacientes el efecto broncodilatador es patente a partir de 5  $\mu\text{g/ml}$ ) justifica la frecuente aparición de eventos adversos que se circunscriben a tres sistemas: digestivo (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, irritación gástrica), cardiovascular (taquicardia, arritmias) y sistema nervioso (excitación, insomnio, cefalea, acúfenos, convulsiones); el anciano es particularmente sensible a estos efectos adversos y en el niño se han descrito además anomalías de conducta y retraso escolar. Además, otro riesgo de su uso se relaciona con el perfil de **interacciones farmacológicas**: numerosos fármacos pueden producir la variación de los niveles plasmáticos de teofilina fuera de rango terapéutico, con su potencial toxicidad o falta de efecto broncodilatador. Por ello, se recomienda generalmente la monitorización de sus concentraciones plasmáticas para realizar un ajuste posológico según parámetros farmacocinéticos (Barnes, 2013).

A pesar de que la teofilina tiene la potencial ventaja de su administración por vía oral mayoritaria (que puede ser preferente en ciertos subgrupos de pacientes), en la comparativa entre agentes broncodilatadores usados en asma, parece que los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos presentan un mejor perfil beneficio-riesgo. Así, un meta-análisis de la Cochrane (Tee *et al*, 2007), realizado con datos de 13 estudios clínicos que incluyeron a un total de 1.344 pacientes, probó que los LABA –en particular, el salmeterol– son más eficaces que la teofilina para mejorar flujo respiratorio máximo matutino y vespertino y en la reducción de la necesidad del uso de SABA durante el día y la noche, si bien no difieren significativamente en su efecto sobre el VEF<sub>1</sub>; asi-

mismo, salmeterol y formoterol reducen la incidencia de eventos adversos en comparación con la teofilina.

Por último, las evidencias disponibles sobre la eficacia de otra metilxantina, la cafeína, son más escasas y no concluyentes. No obstante, parece mejorar de forma modesta la función de las vías respiratorias en pacientes asmáticos, durante un máximo de 4 h, según conclusión de un meta-análisis realizado sobre 7 ensayos clínicos de diseño cruzado en un total de 75 pacientes con asma leve a moderada (Welsh *et al.*, 2010). Seis de los estudios (N= 55) demostraron que, en comparación con el placebo, la cafeína, incluso a una "dosis baja" (< 5 mg/kg) parece mejorar la función pulmonar: el VEF<sub>1</sub> mostró una pequeña mejoría (5%) hasta 2 h tras su ingesta, aunque en dos de los ellos las mejoras fueron del 12% y el 18%; las tasas de flujo espiratorio medio también mostraron una pequeña mejoría con la cafeína, que se mantuvo hasta 4 h. Aunque es cuestionable su utilidad terapéutica en asma, los resultados podrían sugerir que los pacientes deben evitar consumir cafeína por lo menos 4 h antes de las pruebas de la función pulmonar, a fin de evitar una interferencia con los resultados.

### 3. Antagonistas muscarínicos

La amplia distribución de receptores colinérgicos de tipo muscarínico en el pulmón humano<sup>9</sup> refleja la importancia del control de las conducciones nerviosas mediadas por la acetilcolina en este territorio. Sin embargo, su distribución predominantemente central en las vías aéreas constituye un factor limitante de la eficacia clínica de los fármacos que actúan sobre ellos: la broncodilatación ocurre sobre todo en los bronquios grandes y medianos, mientras que es mínima en los bronquiolos, lo cual determina una gran variabilidad individual en la respuesta. El bloqueo colinérgico también reduce la secreción bronquial, aunque sus consecuen-

cias son variables: en situaciones de hipersecreción bronquial es conveniente limitar la secreción, pero la densificación del esputo puede hacer más difícil su expulsión (Cuéllar, 2017).

A día de hoy, de entre todos los fármacos anticolinérgicos, tienen indicación en asma los siguientes (Figura 6):

- > El **bromuro de tiotropio**: introducido en el mercado español en 2003, fue el primer anticolinérgico de larga duración para el tratamiento del asma; aunque no es un antagonista selectivo, parece presentar una mayor asociación al receptor M3 que al M2. Está disponible para su administración por vía inhalatoria (Spiriva Respimat®).
- > El **bromuro de ipratropio**, también disponible para administración con inhalador (Atrovent® y Bromuro de ipratropio Aldo Union®), es otro antagonista no selectivo de los tres subtipos de receptores muscarínicos, que muestra una potencia de bloqueo similar a la del tiotropio pero con un tiempo de disociación del receptor muscarínico menor (29 h vs. 62 h para tiotropio); esto determina una menor duración de la acción farmacológica (6-8 h vs. ≥ 24 h) y también un inicio de la acción más rápido (15 min vs. > 30 min).

Estos fármacos han demostrado eficacia significativa en estudios clínicos –hay una amplia evidencia de uso–, especialmente como terapia adicional al tratamiento de CSI+LABA, siendo capaces de mejorar la función pulmonar, el riesgo de crisis y el control de los síntomas con independencia del fenotipo T2 de asma (Casale *et al.*, 2018).

No obstante, el tratamiento con antimuscarínicos se puede asociar a eventos adversos como sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular o irritación faríngea. Además, pueden aumentar el efecto, con el consecuente riesgo de toxicidad, de otros anticolinérgicos usados para otras indicaciones. Por

<sup>9</sup> El subtipo mayoritario en el músculo liso de las vías aéreas es el M<sub>3</sub> y es el responsable de la broncoconstricción inducida por acetilcolina (colinérgica). El receptor presináptico de los terminales colinérgicos es el M<sub>2</sub>, un receptor presináptico que tiene un papel modulador de la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa; no obstante, también hay una variedad de receptor M<sub>2</sub> postsináptico

en el músculo liso de las vías aéreas, cuyo papel aún no está claro, pero podría actuar oponiéndose o compensando la actividad relajante que resulta de la activación de receptores β<sub>2</sub> adrenérgicos. El subtipo de receptor muscarínico situado en los ganglios colinérgicos es el M<sub>1</sub>, mientras que no existe evidencia de la presencia de receptores M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> en el pulmón.

ejemplo, se ha descrito que la administración simultánea de bromuro de ipratropio nebulizado y betamiméticos puede incrementar el

riesgo de ataque agudo de glaucoma en pacientes con historial de glaucoma de ángulo estrecho.

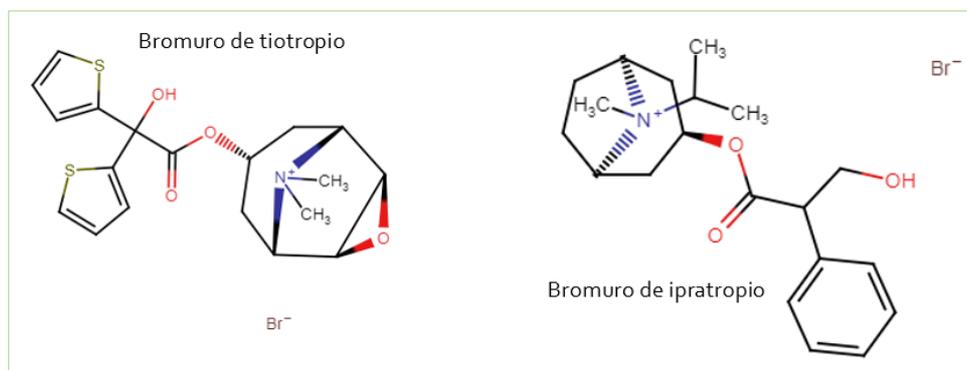


Figura 6. Estructura química de los antagonistas muscarínicos empleados para el tratamiento del asma.

#### 4. Glucocorticoides

Su mecanismo de acción es bien conocido: tras unirse a sus receptores intracelulares, se constituyen en factores de transcripción capaces de modular la expresión génica, induciendo, entre otras acciones, la síntesis de lipocortina-1, polipéptido que inhibe la fosfolipasa A2 (enzima clave en la producción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador plaquetario o *PAF*) y disminuyendo disminuyendo la formación de citocinas proinflamatorias tales como la IL-5, la IL-3 y el factor de necrosis tumoral.

Los corticoides administrados por vía inhalatoria (CSI) son considerados, junto con los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (LABA), los fármacos más potentes y eficaces en el control del asma. Algunos trabajos que han revisado comparativamente su eficacia en ensayos clínicos apuntan a que, en pacientes pediátricos con asma persistente no controlada, no hay diferencias significativas en la frecuencia de exacerbaciones cuando se combinan LABA con CSI respecto al uso de dosis más altas de CSI (excepto cuando se trataban con dosis de CSI de más del doble de la usada en la combinación LABA+CSI); no obstante, la combinación de

ambos tipos de fármacos parece aportar un mayor beneficio clínico en términos de pico de flujo espiratorio, menor uso de medicación de rescate y mayor crecimiento a corto plazo (Castro *et al.*, 2012). Además, en muchos casos, por falta de control de la enfermedad, se recurre a la administración de corticoides por vía sistémica oral (CSO).

Los efectos secundarios de los glucocorticosteroideos inhalados pueden ser locales (candidiasis y disfonía) y/o sistémicos (osteopenia, adelgazamiento, petequias, cataratas, retraso del crecimiento en niños<sup>10</sup>, hiperglucemia, inmunosupresión e inhibición del eje hipotálamo-hipofisario). El hecho de que la administración sistémica se acompañe de efectos secundarios más intensos y frecuentes hace que, en todo caso, sea de elección la vía inhalatoria, aconsejando siempre enjuagarse la boca después de la administración; sin embargo, cuando se administran dosis elevadas (> 1.000  $\mu\text{g}/\text{día}$ ), a la larga pueden causar una toxicidad similar a la causada por administración oral. Conviene recordar que la agencia reguladora británica de medicamentos advirtió en 2010 sobre el riesgo

<sup>10</sup> La reducción en la altura alcanzada en los pacientes pediátricos parece persistir en la altura adulta, aunque la disminución no parece progresiva ni acumulativa. Un estudio clínico mostró que la talla media adulta se reducía 1,2 cm de media con el tratamiento con budesonida inhalada (400 mg/día, 4-6 años) en comparación con placebo; asimismo, una dosis diaria mayor de glucocorticoide inhalado

en los primeros 2 años fue asociada con una estatura adulta inferior (-0,1 cm para cada  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). La reducción en la altura de los adultos era similar a la observada tras 2 años de tratamiento (-1,3 cm). Durante los 2 primeros años, la disminución de la velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida se produjo principalmente en los participantes prepúberes (Kelly *et al.*, 2012)

de efectos adversos psicológicos y del comportamiento (como hiperactividad, alteraciones del sueño, ansiedad, etc.) con tratamientos con corticosteroides por vía intranasal o respiratoria (MHRA, 2010). Es importante también subrayar el riesgo de retirar bruscamente el tratamiento con glucocorticoides cuando el paciente ha sido tratado de forma continua por largos periodos (meses o años), que puede causar agudizaciones graves de la enfermedad. La retirada debe hacerse lenta y progresivamente durante semanas e incluso meses.

Son numerosos los medicamentos a base de glucocorticoides –solos y en combinación con diversos principios activos– de administración por vía inhalatoria que están disponibles en el mercado farmacéutico español<sup>11</sup> para el tratamiento del asma (Tabla 3).

Además de éstos, tienen autorización de uso en asma –sobre todo para crisis agudas o casos graves no controlados con terapia inhalatoria– diversos medicamentos monocomponente de **administración sistémica con corticoides**: beta-metasona (Celestone cronodose®, vía intravenosa o intramuscular), deflazacort (Dezacor® y Zamene® comprimidos y gotas por vía oral), dexametasona (Dexametasona TAD y Fortecortin®, comprimidos por vía oral; Fortecortin® y EFG, vía intravenosa o intramuscular), hidrocortisona (Hidroaltesona® comprimidos; y Actocortina® vía intravenosa o intramuscular), metilprednisolona (Urbason® comprimidos; y Solu-Moderin®, Urbason® y EFG, vía intravenosa o intramuscular), triamcinolona (Trigo depot® y Bluxam®, vía intravenosa o intramuscular), prednisolona (Estilsona® y Paidocort®, vía oral) y prednisona (Dacortin® y EFG comprimidos; prednisona EFG, vía intravenosa o intramuscular).

**Tabla 3. Medicamentos autorizados en España a base de corticosteroides por vía inhalatoria.**

Principio activo / Combinaciones	Medicamento®
<b>Beclometasona</b>	Becló asma, Becloforte inhalador y Becotide
Beclometasona + Formoterol	Formodual, Formodual Nexthaler, Foster y Foster Nexthaler
Beclometasona + Salbutamol	Ventoduo
<b>Budesonida</b>	Budesonida Aldo Union, Budesonida Easyhaler, Budesonida Pulmictan, Miflonide Breezhaler, Novopulm Novolizer, Olfex Bucal, Pulmicort, Pulmicort y Pulmicort Turbuhaler, Ribujet
Budesonida + Formoterol	Biresp Spiromax, Bufomix Easyhaler, Duoresp Spiromax, Gibiter Easyhaler, Rilast (Forte) Turbuhaler y Simbicort (Forte) Turbuhaler
<b>Ciclesonida</b>	Alvesco
<b>Fluticasona</b>	Flixotide, Flixotide Accuhaler, Flusonal, Flusonal Accuhaler, Fluticasona Aldo Union, Fluticasona Kern Pharma, Inalacor, Inalacor Accuhaler, Trialona y Trialona Accuhaler
Fluticasona + Salmeterol	Airflusal Forspiro, Aldopulmin, Anasma, Anasma Accuhaler, Flusamix Easyhaler, Inaladuo, Inaladuo Accuhaler, Inhalok Forspiro, Plusvent, Plusvent Accuhaler, Salflucomi Easyhaler, Salmeterol/fluticasona Kern Pharma, Seretide y Seretide Accuhaler
Fluticasona + Formoterol	Flutiform y Flutiform K-haler
Fluticasona + Vilanterol	Relvar Ellipta y Revinty Ellipta
<b>Mometasona</b>	Asmanex Twisthaler

<sup>11</sup> Para más información, sobre dosis o dispositivos de inhalación, se recomienda consultar la base de datos BOT PLUS.

## 5. Antagonistas de los receptores de leucotrienos

La importancia de los leucotrienos como mediadores inflamatorios en el asma es bien conocida, y se asentó con la identificación de la denominada “sustancia de reacción lenta de la anafilaxia”, que es una mezcla de péptido-leucotrienos o cisteinil-leucotrienos –los leucotrienos C4, D4 y E4– secretada fundamentalmente por mastocitos. Estos leucotrienos ejercen sus acciones broncoconstrictoras potentes y proinflamatorias (incremento de la permeabilidad microvascular e infiltración de células inflamatorias) a través, principalmente, de los receptores *cys*LT1, aunque existen otros receptores (*cys*LT2 y otros no tipificados). Si bien se han desarrollado inhibidores de su síntesis (zileutón, no autorizado en España), actualmente solo se dispone del antagonista de receptores **montelukast** (Singulair® y EFG, comprimidos y sobres de administración por vía oral); zafirlukast también estuvo comercializado, pero ha sido retirado recientemente.

Montelukast (Figura 7) es un antagonista selectivo, competitivo y reversible del receptor bronquial *cys*LT1 de leucotrienos cisteinílicos LTD<sub>4</sub>. Posee una discreta actividad broncodilatadora (insuficiente para su uso en el tratamiento del broncoespasmo agudo) pero ejerce una interesante actividad antiinflamatoria. Sus efectos son aditivos con los de los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos y se puede combinar con otros fármacos antiasmáticos. Es eficaz en el asma alérgico, el asma inducido por ácido acetilsalicílico y el asma inducido por ejercicio, administrado por vía oral cada 24 h. En cualquier caso, la evidencia apunta a que aporta un menor beneficio clínico que los corticoides inhalados sobre la función pulmonar y la necesidad de corticoterapia sistémica o medicación de rescate.

Diversos ensayos clínicos han demostrado un perfil de seguridad bastante tolerable para montelukast, dentro del cual se debe subrayar el riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas, sobre cuya posibilidad de aparición se debe avisar a pacientes y familiares, en cuyo caso deberán informar al médico para considerar la posibilidad de interrumpir y sustituir el tratamiento.

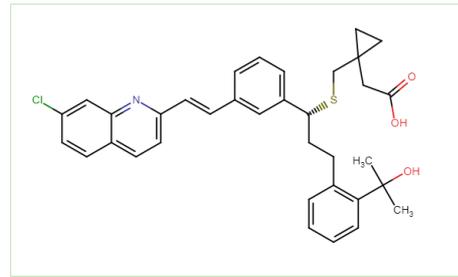


Figura 7. Estructura química de montelukast.

La siguiente figura (Figura 8) resumiría el lugar de actuación de cada uno de los grupos farmacológicos hasta aquí citados en la fisiopatología del asma.

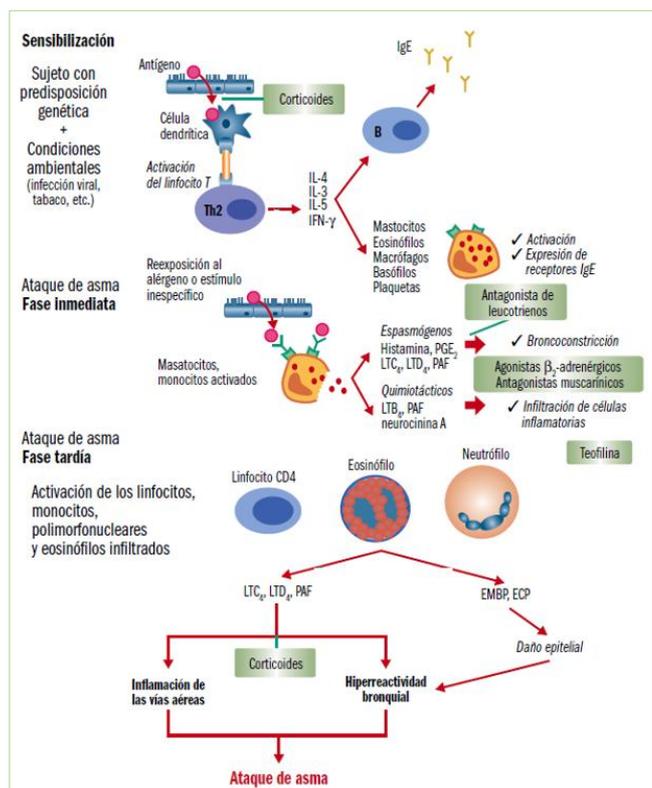


Figura 8.

## 6. Fármacos biológicos

Han abierto recientemente un importante capítulo en el tratamiento de mantenimiento del asma grave, siendo herramientas útiles para el manejo específico de diversos fenotipos de la enfermedad. Básicamente, los anticuerpos monoclonales disponibles actualmente contemplan las siguientes vías inmunofarmacológicas:

- > Impedir la unión de la IgE a sus receptores en los mastocitos y basófilos (inhibiendo la reacción de hipersensibilidad y la cascada inflamatoria): **omalizumab**.
- > El bloqueo de la producción o actividad de citocinas proinflamatorias como la IL-5 (que juega un papel relevante en la inflamación de tipo 2, sobre todo promoviendo la liberación de eosinófilos desde la médula ósea): **benralizumab**, **mepolizumab** y **reslizumab**. En esta vía también se enmarcaría el recientemente autorizado **dupilumab**, un anticuerpo que interfiere con la señalización de IL-4 e IL-13 en la respuesta inflamatoria tipo 2.

El primero de todos ellos en comercializarse fue **omalizumab** (Xolair®), anticuerpo anti-IgE autorizado en España en 2009, que ha demostrado eficacia consistente en múltiples estudios para reducir las exacerbaciones, la intensidad de los síntomas, el uso de glucocorticoides inhalados y mejorar la calidad de vida. Tiene autorización como tratamiento adicional –en administración por vía subcutánea cada 2-4 semanas– en pacientes mayores de 6 años, con **asma alérgica** grave no controlada, sensibilización a alérgenos perenes, demostración analítica de mediación por IgE, exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida ( $VEF_1 < 80\%$ ), a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento acorde a su nivel de gravedad, con corticoides inhalados + LABA.

Omalizumab ha demostrado su favorable perfil beneficio-riesgo tanto en el contexto de ensayos clínicos como en su uso en vida real (Casale *et al.*, 2019), confirmándose la durabilidad de su eficacia en periodos de tiempo prolongados, de hasta 10 años. Así, un estudio demostró que, si bien lo más frecuente

es observar un empeoramiento en quienes se suspende el fármaco, en torno al 6 de cada 10 pacientes que suspenden el tratamiento tras 6 años, permanecen con buen control –sin exacerbación grave– de asma en los 4 años posteriores (Vennera *et al.*, 2018).

Los anticuerpos que interfieren con la acción biológica la IL-5 se han introducido en el mercado farmacéutico en el último lustro: por un lado, **mepolizumab** (Nucala®, de administración subcutánea mensual) y **reslizumab** (Cinqaero®, de administración intravenosa mensual) actúan bloqueando directamente a la IL-5 y, con ello, evitan que se una a la superficie de los eosinófilos, reduciendo su número y activación; por otro, **benralizumab** (Fasenra®, de administración subcutánea cada 1-2 meses) se une específicamente a su receptor presente en los eosinófilos (IL-5R), con lo que inhibe las acciones biológicas de la IL-5 y estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos sobre esos eosinófilos, promoviendo su destrucción por células NK, por lo que tiene una marcada acción eosinopénica.

Están autorizados como tratamiento adicional en pacientes adultos con **asma eosinofílica** grave no controlada (mepolizumab también en adolescentes y niños desde los 6 años). Los tres fármacos han demostrado aportar un beneficio clínico significativo en términos de funcionalidad pulmonar ( $VEF_1$ ) y de sintomatología del asma, pero especialmente al reducir la frecuencia de las crisis asmáticas, con reducciones de la tasa anualizada de exacerbaciones en torno al 50% y una eficacia y tolerabilidad mantenidas en el tiempo (actualmente se dispone de datos hasta 4 años). En general, hay una buena correlación entre eosinofilia en sangre y la eficacia clínica, sobre todo en el caso de mepolizumab, que reduce la tasa de exacerbaciones frente a placebo en un 52% en pacientes con  $> 150$  eosinófilos/ $\mu$ l y hasta en un 70% en quienes presentan  $\geq 500$  eosinófilos/ $\mu$ l (Ortega *et al.*, 2016). Además, tanto mepolizumab como benralizumab han mostrado eficacia también en la disminución del uso de glucocorticoides orales (Fernández-Moriano, 2019).

Por último, **dupilumab** (Dupixent®, de administración subcutánea cada 1-2 meses) ha sido comercializado a principios de 2020. Se trata de un novedoso anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-4 (IL-4R $\alpha$ ), que impide la señalización mediada por la unión de esa citocina a su receptor tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) y también por IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). Puesto que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2, dupilumab ejerce interesantes efectos antiinflamatorios y se ha autorizado como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2, en adultos y adolescentes de  $\geq 12$  años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

Así, en presencia de altos niveles de eosinófilos en sangre y de FeNO en aire exhalado, reduce el riesgo de exacerbaciones en un 66-67% y mejora la funcionalidad pulmonar (duplicando el valor de VEF<sub>1</sub> pre-broncodilatador) en comparación con placebo. Además, dupilumab

permite reducir/suprimir la dosis de corticoides orales –y, con ello, su toxicidad– en un 70% de pacientes (vs. 42% con placebo). El efecto es de inicio rápido (2 semanas) y duradero en periodos de hasta 1 año, aportando beneficio también en síntomas y calidad de vida reportados por los pacientes (Fernández-Moriano, 2019).

A grandes rasgos, estas proteínas terapéuticas muestran una buena tolerabilidad a corto y medio plazo, con un perfil toxicológico aceptable y clínicamente manejable. Entre las reacciones adversas más frecuentes, destacan reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito) e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis), en su mayoría leves-moderadas. El riesgo de desarrollo de reacciones alérgicas e inmunogenicidad parece bajo, pero para algunos fármacos se requieren aún datos de seguridad a largo plazo que permitan esclarecer los potenciales riesgos de desarrollo de neoplasias malignas.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Se considera que el asma está controlado –lo que se consigue en la mayoría de los pacientes correctamente diagnosticados y tratados, y que cumplimentan adecuadamente el tratamiento– cumpliendo los siguientes criterios: síntomas crónicos (diurnos, nocturnos y con esfuerzo) ausentes o mínimos, no limitación de la actividad habitual (física, laboral, escolar y social), exacerbaciones ausentes o mínimas, sin necesidad de visitas de urgencia o ingresos hospitalarios, función pulmonar normal o casi normal (VEF<sub>1</sub> > 80% del teórico y/o variabilidad del PEF < 20%); ausencia o mínimo uso de medicación de rescate (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta) y ausencia o incidencia mínima de efectos adversos ocasionados por los fármacos.

En resumen, existen dos enfoques complementarios para enfrentarse al asma: el tratamiento de los ataques (exacerbaciones o crisis asmáticas) y el de mantenimiento, es decir, el crónico preventivo.

### Tratamiento de mantenimiento

La última versión de la guía GEMA de 2019, en línea con la actualización de la guía GINA en 2020, distingue 6 escalones de complejidad creciente en el tratamiento **a largo plazo** del asma, que deben individualizarse en base a la respuesta y el nivel de control que manifieste el paciente, siendo necesaria una evaluación clínica periódica para determinar si se cumplen los objetivos clínicos. *A priori*, se pasa progresivamente de uno al siguiente cuando el anterior no permite un adecuado control de los síntomas. En todo caso, la farmacoterapia debe acompañarse de la educación sanitaria, el control ambiental, y el tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades.

> **Escalón 1:** no se trata de tratamiento de mantenimiento como tal, sino solo la utilización de un **agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta (SABA) a demanda**. Se reserva para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (máximo de 2 veces/semana y de

corta duración), sin síntomas nocturnos, y que tienen el asma bien controlada, asintomático entre episodios. Como alternativa, solo en casos raros, pueden utilizarse los inhaladores anticolinérgicos.

Debe recordarse que el ejercicio físico puede inducir broncoconstricción y, de hecho, es un desencadenante importante de síntomas de asma para muchos asmáticos, siendo para algunos la única causa. En estos pacientes se aconsejan los SABA inhalados previamente al ejercicio o al desarrollarse los síntomas tras éste. El entrenamiento, el calentamiento previo al ejercicio, el realizar el esfuerzo en lugares con un adecuado grado de humedad y el evitar cambios bruscos de temperatura también reducen la incidencia y severidad del broncoespasmo inducido por ejercicio.

- > **Escalón 2:** implica el uso de un **corticosteroide inhalado (CSI) a dosis bajas** (200-400 µg/día de budesónida o equivalente) y administrado diariamente. Como alternativa, puede utilizarse un agente antileucotrienos (montelukast), que puede ser especialmente recomendable para pacientes que no son capaces de usar glucocorticoides inhalados (se administra por vía oral), que presentan efectos secundarios asociados a la corticoterapia o en aquellos con rinitis alérgica concomitante. En el tratamiento adicional de posibles crisis, en este escalón, se empleará un SABA a demanda.
- > **Escalón 3:** supone la combinación de un **CSI a dosis bajas más un agente β<sub>2</sub> adrenérgico de acción larga (LABA)** –como salmeterol, formoterol o vilanterol, también inhalados–, pudiéndose administrar preferiblemente en el mismo dispositivo, o por separado. Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis del CSI hasta dosis medias (400-800 µg/día de budesónida o equivalente), pero esto es menos eficaz que añadir un LABA; los LABA nunca deben usarse en monoterapia. Alternativamente, puede utilizarse un CSI a dosis bajas asociado a un anti-leucotrienos (montelukast), estrategia que ha mostrado ser superior a la monoterapia con CSI y, aunque no es tan eficaz como la combinación de CSI+LABA, ofrece una excelente seguridad. A demanda podrán emplearse bien un SABA o bien un CSI a dosis baja con formoterol

(LABA pero de inicio rápido), en la llamada *estrategia MART*.

- > **Escalón 4:** los pacientes que alcancen este nivel serán tratados con un **CSI a dosis medias** (400-800 µg/día de budesónida o equivalente) **más un LABA**; en pacientes que hayan sufrido  $\geq 1$  exacerbación en el año previo, la combinación de un CSI a dosis baja (budesónida o beclometasona) con formoterol en pauta fija parece la pauta más eficaz en la reducción de las crisis, incluso superior a un aumento de la dosis de CSI. La segunda opción sería emplear un CSI a dosis medias asociado a un agente anti-leucotrieno (montelukast), aunque su beneficio es generalmente menor. A demanda se usará normalmente un SABA, pero también se acepta la *estrategia MART* (CSI + formoterol).
- > **Escalón 5:** el siguiente paso consiste en aumentar la dosis, siendo de elección la **combinación de un CSI a dosis altas** (800-1.600 µg/día de budesónida o equivalente) **y un LABA**; en este régimen, y también con CSI a dosis medias, es común la administración de dos dosis diarias del corticoide. A esa combinación puede añadirse un agente antileucotrieno y/o teofilina y/o tiotropio (este último solo si persiste un  $VEF_1/CVF \leq 70\%$  con el resto de combinaciones de fármacos). También puede tener cierto papel en el tratamiento de mantenimiento la administración adicional de: azitromicina (a dosis bajas en pacientes con asma grave neutrofílica con exacerbaciones frecuentes) y otros fármacos biológicos dirigidos a fenotipos específicos, como el anti-IgE omalizumab en asma alérgica o los que inhiben los efectos de IL-5 – mepolizumab, reslizumab y benralizumab– en adultos con asma grave eosinofílica refractaria; incluso la reducción ponderal puede ser útil en casos de asma asociada a obesidad. En las crisis, a demanda un SABA o la *estrategia MART*.
- > **Escalón 6:** es el último escalón al que accederían pacientes cuya asma permanezca mal controlada (limitación diaria de actividades y exacerbaciones frecuentes) a pesar de las combinaciones contempladas en el nivel anterior. Comprende el uso de **CSI a dosis altas más un LABA más tiotropio o montelukast o teofilina**. Además, puede ser

necesaria la adición de **corticosteroides orales** (CSO), siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible, por el riesgo de toxicidad. Puede añadirse, si fuera el caso, uno de los fármacos específicos frente a ciertos fenotipos (citados en el escalón 5), considerándose los glucocorticoides parenterales o la termoplastia endobronquial como últimos recursos terapéuticos. A demanda, un SABA o la *estrategia MART*.

En vista de lo anterior, para la toma de decisiones terapéuticas resulta muy importante conocer el **grado de control** o de falta del mismo que un paciente presenta respecto a su enfermedad. Con el fin de facilitar, estandarizar y objetivar la evaluación del control del asma se han desarrollado diversos **questionarios** sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. Entre ellos, se han validado y adaptado para su uso en España el *Test de Control del Asma* (ACT) y el *Cuestionario de Control del Asma* (ACQ). Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar asma mal controlada es escasa, por lo que no se deben utilizar nunca como única herramienta de valoración del control, sino solo como complemento del control clínico en la visita médica.

- El ACT tiene una validación detallada para su uso diario en clínica con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación  $\geq 20$  es consistente con asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16, con asma parcialmente o no bien controlada, y puntuaciones  $\leq 15$ , con asma mal controlada. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos.
- En el ACQ, se establecen como límites para el asma bien controlada puntuaciones  $< 0,5$ , de entre 0,5 a 0,99 puntos para el asma parcialmente controlada y de  $> 1$  para el asma no controlada.

Quienes se muevan en los dos últimos escalones (5 y 6) del tratamiento de mantenimiento se considerarían por lo general como pacientes con *asma grave no controlada*<sup>12</sup>, que se define

como aquella que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien CSO durante al menos 6 meses del mismo periodo. En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con asma grave no controlada es aproximadamente del 4% del total de la población asmática (algunos autores hablan de falta de control en hasta el 45% de pacientes con asma grave). Entre ellos, el *asma eosinofílica* –caracterizada por la presencia de altos niveles de eosinófilos en biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticosteroides– representa aproximadamente el 25% de los casos (y el 40-60% de todos los casos de asma).

Otro aspecto esencial del tratamiento de mantenimiento del asma en determinados pacientes es la **inmunoterapia con alérgenos**. Consiste en la administración de vacunas de alérgenos individualizadas que se indica y es especialmente eficaz en casos de asma alérgica bien controlada –con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 1 a 4)– siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por la IgE frente a aeroalérgenos comunes y se utilicen extractos bien estandarizados. No se recomienda en pacientes con asma grave o mal controlada, por su menor eficacia y por el mayor riesgo de reacciones adversas graves. La vacunación puede hacerse con la administración de extractos estandarizados y bien caracterizados –evitando el uso de mezclas complejas– bien por vía subcutánea o bien por vía sublingual.

Esta última vía, como alternativa más segura y sencilla (la administración subcutánea requiere su realización en centros sanitarios), ha demostrado eficacia significativa –con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea– en la reducción de las manifestaciones clínicas bronquiales en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica. La investigación en esa línea permitió la autorización en 2016 de Acarizax® liofilizados orales,

<sup>12</sup> El mal control del asma en adultos se determina por cualquiera de estas características: a) inadecuado control de los síntomas: test de control del asma (ACT)  $< 20$  puntos o cuestionario de control del asma (ACQ)  $> 1$  punto; b) exacerbaciones graves frecuentes:  $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de CSO de  $\geq 3$  días

cada uno en el año anterior; c)  $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave, ingreso en UCI o ventilación mecánica en el año anterior; d) limitación crónica al flujo aéreo:  $VEF_1 < 80\%$  tras el uso de un broncodilatador.

medicamento consistente en un extracto alérgico estandarizado de ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*) de administración sublingual diaria cuya adición al tratamiento de mantenimiento se ha mostrado capaz de reducir el riesgo de exacerbaciones asmáticas moderadas o graves en un 28-32% en comparación con placebo; los eventos adversos, aunque frecuentes (hasta en 7 de cada 10 pacientes), son leves, destacando por su frecuencia el prurito o edema en la mucosa oral e irritación faríngea (Virchow *et al.*, 2016). Las guías internacionales refieren un periodo de tratamiento de 3 años con la inmunoterapia para la enfermedad alérgica para conseguir modificar la enfermedad.

Hay que subrayar, por último, que la inmunoterapia con alérgenos (extractos estandarizados de polen de gramíneas, por ejemplo) ha demostrado su coste-eficiencia frente al uso exclusivo del tratamiento farmacológico en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica coexistente con asma (Nasser *et al.*, 2008). Aunque no se dispone de estudios comparativos de coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional en asma (la complejidad de su diseño los hace poco viables), la inmunoterapia presenta como ventajas adicionales al control de las manifestaciones clínicas el mantenimiento de los beneficios hasta varios años después de la retirada del tratamiento y la reducción del riesgo de asma en pacientes con rinitis o conjuntivitis alérgica.

### Abordaje de una crisis asmática

Los ataques o crisis de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (VEF<sub>1</sub>). Según la rapidez de instauración, existen dos tipos que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes: i) las *crisis de instauración lenta*, normalmente en días o semanas, la respuesta al tratamiento también es lenta, representan > 80% de todos los casos que acuden a urgencias, y están causadas por una infección respiratoria o mal control de la enfermedad, siendo el mecanismo fundamental del dete-

rior es la inflamación; y ii) las *crisis de instauración rápida*, en < 3 h, se deben a un broncoespasmo causado por inhalación de alérgenos, ingestión de fármacos (AINE, betabloqueantes) o alimentos, o estrés emocional).

La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida. Se considera exacerbación leve aquella en la que el VEF<sub>1</sub> o el PEF es  $\geq 70\%$  de su valor teórico o del mejor valor personal previo, respectivamente (aunque es difícil diferenciarlo de una falta de control transitoria en la práctica); se considerará como moderada si el VEF<sub>1</sub> o el PEF están entre el 70 y el 50% y grave si estos valores son inferiores al 50%. El **objetivo inmediato** del tratamiento de una crisis es **preservar la vida** del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia (si está presente) de la forma más rápida posible, y posteriormente instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis.

### Exacerbación leve

El tratamiento en la exacerbación leve debe incluir la administración de **broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA)**, glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario). Los SABA inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la crisis asmática. Se suele emplear salbutamol (o terbutalina, sin diferencia entre ellos) a dosis de 200 a 400  $\mu\text{g}$  con cámara de inhalación (2-4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora y, si la respuesta es buena, se continúa con salbutamol con 2 inhalaciones de salbutamol cada 3-4 h hasta la resolución de la crisis. Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, VEF<sub>1</sub> > 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 h, no son necesarios más tratamientos.

El uso de **glucocorticosteroides sistémicos** (sobre todo, por vía oral) acelera la resolución de las exacerbaciones, previniendo las recaídas. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, especialmente si no se consigue una reversión de la obstrucción de las vías res-

piratorias con SABA inhalados, si el paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales, si el paciente ha tratado pérdidas de control previas con otras opciones terapéuticas sin éxito, o si existen antecedentes de exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales. La pauta más recomendable para una mejoría rápida y evitar recaídas precoces implica la administración de 0,5 a 1 mg de prednisona/kg de peso corporal diarios (o su equivalente de otros corticoides) durante 5-10 días, con un máximo de 50 mg/día y suspendiendo el tratamiento sin necesidad de reducción progresiva de la dosis.

El manejo de las crisis leves, sobre todo cuando la respuesta a las primeras dosis del tratamiento broncodilatador inhalado es satisfactoria, no suele requerir de derivación hospitalaria. Es suficiente con instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento de mantenimiento tras la crisis, revisando el plan terapéutico, e incidir sobre la educación sanitaria en torno a la enfermedad.

### Exacerbación moderada-grave

En el abordaje de crisis más severas, que en muchos casos conllevan la hospitalización del paciente o, al menos, su tratamiento en un centro de salud, la primera acción consiste en administrar precozmente oxígeno mediante cánula nasal o mascarilla para mantener una saturación de O<sub>2</sub> superior al 90% (preferiblemente del 93-95%), pero evitando administrar concentraciones demasiado elevadas que puedan conducir a una insuficiencia respiratoria hipercápnica, especialmente en los pacientes con mayor obstrucción.

Nuevamente, el siguiente paso sería la administración de los fármacos broncodilatadores de primera línea, los SABA por vía inhalatoria, en pautas posológicas individualizadas según el sistema de administración y la respuesta al tratamiento. Una pauta común es la administración de hasta 3 nebulizaciones consecutivas de 2,5 mg de salbutamol cada 30 min (la terapia intermitente podría sustituirse por una nebulización continua a 10 mg/h) o 12 pulsaciones – 4 cada 10 min– si se administran con inhalador presurizado y cámara de inhalación (opción preferente por ser la más coste-efectiva). La administración por vía oral o intravenosa de

SABA debe realizarse solo en pacientes ventilados o en aquellos que no responden al tratamiento inhalado, dado que no muestra diferencias en su eficacia y comporta más efectos secundarios. El formoterol (LABA de inicio rápido) administrado mediante un sistema de inhalador de polvo seco resulta equivalente al salbutamol en pacientes con crisis moderadas o graves.

La utilización adicional de bromuro de ipratropio en la fase inicial de las crisis moderadas-graves en pacientes con asma grave o con pobre respuesta inicial a los SABA proporciona un incremento significativo de la broncodilatación y mejora la función pulmonar, reduciendo las hospitalizaciones respecto a la monoterapia con SABA, si bien el riesgo de aparición de eventos adversos como temblores, agitación y palpitations es mayor (Kirkland *et al.*, 2017). El uso de adrenalina parenteral (dosis > 2 mg) no está indicado en el tratamiento de la exacerbación, excepto en casos de aparición concomitante de anafilaxia.

Ante este tipo de crisis, los glucocorticoides sistémicos también deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento, ya que su efecto comienza a las 4-6 h) en todos los pacientes que no responden a la primera dosis del SABA o con antecedentes de exacerbaciones que han requerido corticoterapia sistémica, pues disminuyen la tasa de recidivas y hospitalizaciones. La dosis diaria recomendada es de 50 mg de prednisona al día (en única dosis) o 400 mg de hidrocortisona (100 mg/6 h), durante 5-7 días y sin necesidad de retirada gradual. Se administrarán preferentemente por vía oral, por ser igual de efectiva y menos invasiva que la intravenosa, la cual se reserva para casos de vómitos, disnea intensa que impide deglución o ventilación mecánica. El empleo inicial de glucocorticoides inhalados, añadido a los administrados por vía oral y a los broncodilatadores, en intervalos no mayores de 30 minutos y durante la primera hora del tratamiento, puede también reducir el número de hospitalizaciones.

Finalmente, en pacientes seleccionados con exacerbaciones muy graves (obstrucción grave con VEF<sub>1</sub> de 25-30 % del teórico e hipoxemia persistente) y mala respuesta al tratamiento, la perfusión de sulfato magnésico (2 g) de forma

complementaria al resto de las opciones de tratamiento convencionales puede reducir la necesidad de hospitalización, pero no hay evidencias para su indicación de forma rutinaria. Tampoco existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya clínica clara de infección respiratoria.

Si a pesar de todas las medidas terapéuticas comentadas la insuficiencia respiratoria y las ma-

nifestaciones de la crisis aguda persisten refractarias, se puede bien recurrir a la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que mejora la obstrucción –por efecto directo de la presión positiva o por contribuir a una mejor distribución de los aerosoles–, la frecuencia respiratoria y la disnea, o bien remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica (Pallin *et al*, 2014).

## TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

Las guías clínicas coinciden en que en el abordaje del asma cobran especial relevancia ciertas medidas no farmacológicas, entre las que destacan la **educación sanitaria** de los pacientes (o sus cuidadores) y el **control ambiental**; la primera de ellas se abordará en detalle más adelante por el interesante papel que puede jugar el profesional farmacéutico.

El control ambiental se enfoca básicamente a evitar o atenuar la exposición a factores desencadenantes del asma. El primer objetivo debe ser la cesación del hábito tabáquico, pues se ha demostrado que la exposición activa –y pasiva– al humo de los cigarrillos (también los electrónicos) se relaciona con un mayor riesgo de padecer exacerbaciones y síntomas asmáticos, y los pacientes fumadores tienen manifestaciones más graves del asma, una pérdida acelerada de la función pulmonar (que a veces provoca un incremento de escalón terapéutico) y una peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides; pero, a pesar de esos efectos especialmente nocivos, la proporción de pacientes asmáticos que fuman es similar a la de la población general. Para lograr el abandono del tabaco se debe informar a los pacientes sobre los

métodos adecuados, que incluirán tanto posibles fármacos (bupropión, vareniclina, terapia sustitutiva de nicotina) como medidas de apoyo psicosocial.

Además del humo del tabaco, los pacientes asmáticos deberán evitar, en la medida de las posibilidades, la exposición a otros contaminantes ambientales. Y, en el asma alérgica, se deben contemplar recomendaciones específicas: una vez conocidas la sensibilización de un paciente a determinados alérgenos, se recomienda disminuir lo más drásticamente posible los niveles de exposición. Así, por ejemplo, en casos de asma ocupacional, se aconseja un cambio en el puesto de trabajo, en caso de asma por epitelios, la retirada de los animales del domicilio, o en la alergia a las cucarachas, el uso de plaguicidas. Las medidas individuales aisladas para reducir la exposición a alérgenos en el ámbito doméstico, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o de acaricidas, no han demostrado eficacia, por lo que será preferente la aplicación de intervenciones combinadas que adicionalmente incluyan la purificación o la filtración del aire, la retirada de alfombras, el uso de aspiradoras con filtros HEPA, etc. (Leas *et al*, 2018).

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

El asma es, por su condición de patología crónica todavía sin cura, una entidad clínica que requiere un abordaje multidisciplinar en el cual el profesional farmacéutico es un pilar básico que puede jugar un papel relevante en el adecuado asesoramiento y la asistencia sanitaria a los pacientes en el proceso terapéutico. La proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano permite que pueda ejercer una labor activa a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Dadas las particularidades de la enfermedad, todos los pacientes con asma van a estar en tratamiento crónico en el ámbito ambulatorio (pudiendo requerir ingresos hospitalarios puntuales coincidentes con las exacerbaciones), y casi con seguridad, van a ser tratados con más de un fármaco a fin de modificar el curso de la enfermedad –manteniendo la función pulmonar en los mejores niveles posibles– y paliar y prevenir síntomas (minimizando las crisis), o incluso para tratar otras enfermedades concomitantes. En dicho tratamiento, la adherencia terapéutica y una adecuada actividad física constituyen dos pilares fundamentales para el control del asma e influyen de un modo notable en la calidad de vida de los pacientes. En ese sentido, y teniendo en consideración que la mayoría de medicamentos autorizados para el tratamiento del asma han sido calificados para su dispensación y uso extrahospitalario<sup>13</sup>, es decir, de dispensación en la oficina de farmacia, destaca la influencia que en la optimización de resultados clínicos puede tener el farmacéutico comunitario.

En líneas generales, los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos con indicación en asma derivan de ensayos clínicos controlados que incluyen grupos de pacientes estrechamente monitorizados a nivel clínico. Para alcanzar los mismos resultados se requiere, en la práctica cotidiana (vida real), tratar de proyectar esos controles y hacerlos asequibles y per-

sonalizados para cada paciente. El farmacéutico comunitario, en colaboración con los especialistas del ámbito hospitalario, participa activamente para la consecución de tales objetivos promoviendo medidas de educación sanitaria y de seguimiento de efectos clínicos y adversos, y facilitando la disponibilidad de los medicamentos para los pacientes, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Conviene recordar, a este respecto, que la oficina de farmacia es el establecimiento sanitario más accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano por el que pasan diariamente más dos millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. Cuando no se trata de una situación de urgencia o emergencia, para el paciente es más fácil, cómodo y rápido acudir a una oficina de farmacia, abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas; todo ello, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera. De ahí que la red española de más de 22.000 farmacias comunitarias resulte especialmente interesante como centro de divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes, promover un mejor uso de los fármacos antiasmáticos y prevenir los problemas relacionados con los mismos. Se describen, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes asmáticos.

### I. Educación sanitaria

El éxito del tratamiento del asma, con el fin último de que el paciente mantenga una buena calidad de vida y pueda llevar a cabo con naturalidad sus actividades cotidianas, se consigue con un tratamiento integral que depende no solo del tipo de medicamento prescrito por el médico, sino de la participación activa del paciente en el control de su enfermedad. Para

<sup>13</sup> De las casi 450 presentaciones de medicamentos que tienen una indicación en asma autorizada en ficha técnica, la práctica totalidad (>430) son calificadas por la AEMPS como "Medicamento sujeto a prescripción médica" normal, es decir, de dispensación en farmacia comunitaria y uso ambulatorio por el paciente. Solo 5 presentacio-

nes son de "Uso hospitalario", y otras 10 se consideran de "Diagnóstico hospitalario" (mayoritariamente representadas por los nuevos fármacos biológicos) y están sometidas también a dispensación por los servicios de farmacia hospitalaria para su uso en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

conseguir dicha proactividad en su tratamiento, el paciente debe contar con los conocimientos necesarios sobre el asma, lo que le permitirá desarrollar habilidades para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico.

Habida cuenta de que la farmacia y el farmacéutico son, en muchas ocasiones, el primer establecimiento y profesional sanitario con que entra en contacto un paciente (puerta de entrada al sistema sanitario), desarrollan un papel clave en la educación sanitaria. Se debe proporcionar al paciente, preferentemente por medios escritos, información científicamente rigurosa pero accesible, clara y concisa, con sencillas pautas que garanticen su comprensión y que faciliten la administración correcta del tratamiento. Respecto a la información que el paciente debe recibir se deben considerar de forma individualizada sus necesidades, sus conocimientos previos, sus creencias, su edad, la gravedad de la patología y el grado de implicación necesario en su manejo.

Es fundamental asegurarse de que el paciente conozca y se familiarice con los siguientes conceptos: a) que el asma es una enfermedad crónica que precisa un tratamiento de mantenimiento a pesar de la ausencia de manifestaciones; b) conocer los síntomas clínicos y las diferencias anatomopatológicas de las vías aéreas con o sin asma; c) diferenciar entre broncoconstricción e inflamación, haciendo hincapié sobre los acontecimientos que suceden en las vías aéreas cuando hay una exacerbación; d) identificar y evitar en lo posible los posibles factores desencadenantes de una crisis; e) monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF); y e) reconocer las manifestaciones de agravamiento o pérdida del control y saber cómo actuar ante ello.

Es importante recordar el efecto nocivo del hábito tabáquico en la clínica y el control del asma; el farmacéutico debe informar sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación tabáquica e incidir en el valor de adquirir y mantener un estilo de vida saludable que

incluya un ejercicio físico regular y adecuado a las características del paciente.

Asimismo, resulta especialmente importante recordar la significación de la **vacunación**. Las personas con enfermedades respiratorias crónicas tienen más riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles, como la gripe o la enfermedad neumocócica invasiva; por tanto, está recomendada tanto en adultos como en niños con asma moderada-grave la vacunación antigripal anual y del neumococo, con excepción en esta última de pacientes con hipertensión arterial aislada y quienes padezcan asma no complicada (Limia *et al.*, 2018). Aunque no han demostrado eficacia clara en la prevención de exacerbaciones de asma, la inmunoprofilaxis de estas patologías es una estrategia coste-efectiva por el elevado riesgo de complicaciones y de fracaso terapéutico en pacientes con procesos crónicos.

Por otro lado, en relación con la **situación actual de pandemia por COVID-19** (la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2), el farmacéutico representa un punto de referencia como primer escalón del sistema sanitario al que acuden para realizar consultas un gran número de pacientes con o sin sintomatología de infección respiratoria. Según los datos actuales, los pacientes con patologías respiratorias crónicas como el asma no tienen mayor riesgo de padecer la COVID-19, pero una vez contagiados, sí presentan *a priori* –según la limitada evidencia disponible– un mayor riesgo de sufrir complicaciones. Por ello cobra mayor relevancia aún el buen control de la enfermedad y la cumplimentación adecuada del tratamiento.

Conviene recordar que no se ha descrito ninguna incompatibilidad entre los fármacos empleados habitualmente en el asma y los tratamientos experimentales usados frente a la COVID-19. Así, la GINA recomienda que los pacientes no realicen modificaciones en su tratamiento ni tampoco suspendan la administración de corticoides inhalados<sup>14</sup> o eviten el uso de corticoides orales durante una crisis: la evitación de los corticoides orales en casos graves

<sup>14</sup> Se ha descrito una posible interacción farmacológica de los corticoides inhalados con lopinavir/ritonavir (cuando se coadministran con fluticasona inhalada durante más de 6 meses), con casos raros

de aparición de Síndrome de Cushing, en base a lo cual algunos centros hospitalarios han preferido el uso de beclometasona. No obstante, la evidencia actual parece apuntar a que no es necesario ningún cambio del corticoide y que el riesgo de interacción es mínimo.

o durante una crisis puede tener peores consecuencias y la suspensión brusca de la corticoterapia a menudo provoca un empeoramiento potencialmente peligroso del asma. Por tanto, se mantienen los mismos consejos: ante una crisis, se deben utilizar los medicamentos de rescate normalmente usados (SABA) y, si se agudiza o empeoran los síntomas a pesar de estar utilizando de forma correcta el tratamiento, deberán consultar con su médico un ajuste de la dosis. En todo caso, siempre deberán consultar con el médico antes de suspender cualquier medicamento. Para evitar el riesgo de contagio por SARS-CoV-2, los expertos apuntan a que es preferible utilizar inhaladores de cartucho presurizado con cámaras de inhalación (que no deben compartirse) en lugar de nebulizadores, pues éstos podrían generar aerosoles en el ambiente que podrían aumentar la posibilidad de contagio del virus a otros pacientes o profesionales sanitarios.

En el contexto actual, el Ministerio de Sanidad recomienda que los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas con terapia inhalatoria, además de cumplir con los consejos generales de prevención (lavado frecuente de manos, evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca, distanciamiento social, etc.), sigan estos consejos: pasar una toallita de papel seco por el inhalador tras su uso, limpiar las gafas nasales de oxigenoterapia con agua y jabón y secarlas bien, no cambiar las pautas habituales de oxigenoterapia sin indicación y realizar ejercicios de rehabilitación respiratoria básicos en su domicilio.

## II. Diagnóstico precoz y prevención secundaria

El asma es una patología ampliamente infra-diagnosticada (se estima que casi la mitad de afectados no han sido bien diagnosticados). El farmacéutico está en una posición privilegiada para contribuir a la detección de pacientes que demandan reiteradamente medicamentos para aliviar síntomas respiratorios, y en cuyo caso, sería conveniente una derivación al médico para realizar una espirometría y confirmar el posible diagnóstico que permita establecer precozmente el tratamiento más adecuado. También se debe sospechar ante pacientes adultos fumadores con síntomas respiratorios (tos nocturna, disnea, sibilancias). En el caso de

niños de corta edad o lactantes con sibilancias persistentes pese al tratamiento habitual, siempre es recomendable una valoración por el especialista.

En relación a la prevención secundaria, es importante concienciar al paciente de la necesidad de evitar factores de riesgo o desencadenantes. Por tanto, como complemento al ya citado control ambiental (reducción de la exposición al humo del tabaco, contaminantes atmosféricos o del aire en viviendas y centros de trabajo, etc.), con un control óptimo de la humedad y temperatura en espacios cerrados, el farmacéutico debe ser consciente de que algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con rinosinusitis crónica o poliposis rinosinusal, pueden presentar exacerbaciones cuando se les administra ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Algunas de las reacciones son graves o incluso mortales, por lo cual es recomendable que los pacientes estén correctamente diagnosticados, por una historia clínica evidente (reacciones adversas a distintos AINE) o mediante provocación oral, y en general, evitarán tratamientos analgésicos o antiinflamatorios con fármacos de la clase terapéutica AINE.

De igual modo, a fin de minimizar de las consecuencias de las crisis, el farmacéutico debe estar alerta ante los cambios clínicos que puede experimentar un paciente asmático, tales como esputo purulento, fiebre o aumento de la disnea, indicadores útiles que determinan la necesidad de derivar al médico con relativa urgencia.

## III. Optimización de la farmacoterapia

Para alcanzar los mejores resultados clínicos el paciente asmático debe conocer bien el medicamento o medicamentos prescritos por el médico, diferenciando adecuadamente entre el tratamiento de base empleado a diario para prevenir los síntomas, evitar su exacerbación y controlar la inflamación, y el tratamiento de rescate empleado para relajar los músculos de las vías aéreas y conseguir un alivio rápido de la obstrucción y los síntomas. Como en otras patologías crónicas, conviene tener claros los objetivos de la farmacoterapia, la importancia de cumplir el tratamiento y de usar de un modo

correcto los inhaladores para lograr su eficacia; asimismo, el paciente debe conocer los posibles efectos secundarios y la manera de minimizarlos si utiliza el inhalador de forma correcta y con unas adecuadas medidas de higiene.

### Adherencia terapéutica

Definida la cumplimentación como el grado de coincidencia entre la conducta de los pacientes y la pauta fijada por el médico acerca de la toma de la medicación, es un factor crítico para alcanzar y mantener el buen control de la enfermedad. Viene favorecida por factores como la educación del paciente, su integración activa en el tratamiento, la sencillez de los regímenes terapéuticos y la continuidad asistencial.

Diversos estudios confirman que aproximadamente la mitad de los pacientes con asma no cumple de forma adecuada el tratamiento establecido (Bozek *et al.*, 2010), bien por causas involuntarias (olvidos) o, mayoritariamente, por infravalorar la necesidad de continuar con el tratamiento aun en ausencia de síntomas. La falta de adherencia conduce a una disminución de la calidad de vida, pérdida de productividad e incremento del gasto sanitario; en niños y adolescentes, tiene además implicaciones en el propio desarrollo personal y es necesario que el profesional sanitario implique al entorno familiar en el manejo de la enfermedad hasta que el paciente pueda ser independiente y asumir la responsabilidad.

La labor asistencial del farmacéutico comunitario es esencial por la mayor complejidad de alcanzar una adherencia óptima en los tratamientos crónicos por vía inhalatoria. Las intervenciones personalizadas orientadas, por ejemplo, a cambios de comportamiento y adaptación de las rutinas diarias para promover la administración de los fármacos antiasmáticos de mantenimiento siempre a la misma hora pueden mejorar significativamente el cumplimiento. Se puede controlar la adherencia desde la farmacia a través de la información obtenida tras la retirada de los medicamentos o usando cuestionarios estandarizados cumplimentados por el propio paciente, como el test de Morisky-Green o el más específico *The Medication Adherence Report Scale for Asthma* (MARS-A) (GEMA, 2019). Un cambio en el dispositivo inhalador (que requiere la correspondiente prescripción médica) puede mejorar la satisfacción

del paciente y promover la adherencia y el control del asma.

### Técnica inhalatoria

En la mayoría de pacientes con asma, la administración de medicamentos por vía inhalatoria es de elección debido a sus ventajas sobre la vía oral: el fármaco actúa directamente sobre el árbol bronquial, obteniendo una mayor rapidez de acción y siendo necesarias dosis más bajas para lograr el efecto terapéutico; comporta, por tanto, un menor riesgo de sufrir efectos secundarios, siempre y cuando se use de forma correcta.

Sin embargo, la dificultad de la correcta administración de medicamentos por esta vía supone en muchos pacientes el gran inconveniente, pues limita la biodisponibilidad del fármaco y condiciona su balance beneficio-riesgo. En este sentido, la información que el paciente recibe a través de los prospectos incluidos en los medicamentos a menudo resulta confusa, a pesar de que en muchos casos incluye fotos, dibujos, etc. Además, muchos de los pacientes no llegan a leer el prospecto, por lo que la explicación aportada por el personal sanitario resulta más eficaz al permitir comprobar su comprensión; existen incluso placebos de los equipos inhaladores para demostración *in situ* que facilitan el adiestramiento del paciente.

El farmacéutico debe, por tanto, llevar a cabo una Dispensación activa de este tipo de medicamentos, adaptando las instrucciones al tipo de inhalador y al perfil del paciente. Para determinar el grado de conocimiento por parte de éste, el farmacéutico puede recurrir a preguntas similares a: “¿conoce el medicamento y su indicación?, ¿conoce la pauta posológica? ¿conoce el dispositivo y sabe cómo utilizarlo?, ¿sabe cómo debe limpiar el dispositivo?, etc.”

Hay que recordar que existen diferentes dispositivos de inhalación, entre los que destacan por su uso más extendido los dispositivos de polvo seco y los cartuchos presurizados. Este último tiene la ventaja de poderse usar con cámaras espaciadoras de inhalación en pacientes pediátricos o con problemas de manipulación del dispositivo, lo cual facilita la administración por no requerir coordinación respiratoria. Como norma general, se recomienda su uso a

todos los pacientes, con independencia de su edad, cuando usen cartuchos presurizados de corticoides, pues mejoran la llegada del fármaco a la vía aérea y reducen los efectos secundarios orofaríngeos (candidiasis) y la absorción sistémica; se desaconseja compartir cámaras espaciadoras.

En el servicio de Dispensación de estos inhaladores, el farmacéutico puede evitar errores comunes que se observan en muchos pacientes, en mayor medida al inicio del tratamiento. Por ejemplo, conviene recordar lo siguiente:

- > **Inhaladores de cartucho presurizado:** el fármaco se halla en suspensión en el interior del cartucho, por lo que hay que agitarlo antes de su uso para conseguir una mezcla homogénea; se debe colocar en posición correcta (en forma de L, con la boquilla hacia abajo y la válvula hacia arriba) y coordinar la pulsación con la inhalación (inspiración lenta y profunda y mantenimiento de la apnea varios segundos), enjuagándose la boca –sin tragar– con abundante agua al terminar, para eliminar los restos del fármaco y minimizar el riesgo de eventos adversos (por ejemplo, la aparición de candidiasis oral con corticoides inhalados).
- > En los **dispositivos de polvo seco** unidosis: el fármaco se encuentra alojado en el interior de las cápsulas, siendo necesario cargar adecuadamente la dosis en primera instancia (se introduce la cápsula en un hueco preparado para perforarla dentro del inhalador); una vez perforada la cápsula, no se debe agitar el inhalador ya que se perdería todo el polvo. Si se trata de un dispositivo multidosis, el fármaco se encuentra distribuido en celdillas en el interior del inhalador e, igualmente, no se debe agitar el inhalador una vez cargado. Tras el uso de estos dispositivos también hay que enjuagarse la boca, siendo crucial incidir en que nunca deben limpiarse con agua (si accede humedad al interior del inhalador, el polvo podría apelmazarse y no se inhalaría correctamente).

### Seguimiento farmacoterapéutico

Por último, se debe subrayar la importancia de realizar, en la medida de lo posible, este Servicio Profesional, quizá el más relevante para optimizar la farmacoterapia del paciente asmático en colaboración con el resto de

profesionales sanitarios: permitirá detectar problemas relacionados con el medicamento (PRM), resultados negativos asociados a la medicación (RNM) y aportar soluciones personalizadas para cada paciente.

La farmacovigilancia es otro aspecto que nunca puede ser relegado, puesto que de ello depende la seguridad no solo de un paciente en concreto, sino la de todos aquellos potenciales usuarios de un determinado medicamento. El farmacéutico comunitario debe estar alerta y ayudar a los pacientes a identificar los efectos adversos y las contraindicaciones más relevantes de los medicamentos usados, con el fin de comunicárselo al médico responsable del tratamiento para que éste adopte las medidas pertinentes. Tiene especial interés la comunicación de cualquier evento asociado temporalmente a los medicamentos utilizados, sin que ello implique necesariamente una relación de causalidad directa.

Por otro lado, habida cuenta del uso mayoritario por vía inhalatoria de los medicamentos antiastmáticos, las interacciones farmacológicas suelen ser de poca relevancia clínica. Pero una técnica inhalatoria incorrecta (incluyendo el mal uso de la cámara espaciadora) aumenta el riesgo de exposición sistémica y, por tanto, de reacciones adversas y de interacciones: el farmacéutico podrá aconsejar estrategias de tratamiento para minimizar sus consecuencias, sobre todo en pacientes polimedicados.

En este sentido, por ejemplo, se debe tener precaución en el uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos (por ejemplo, adrenalina, levodopa, algunos antidepresivos, etc.) con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, ya que pueden observarse interacciones ocasionales con aparición de eventos adversos cardiovasculares (aumento de la presión sistólica y de la frecuencia cardíaca), especialmente a dosis superiores a las terapéuticas: se recomienda precaución con el uso de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos en los pacientes con patologías cardiovasculares previas. Además, el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), esteroides y diuréticos puede incrementar el efecto hipocalémico de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos y, obviamente, el uso de bloqueantes  $\beta$  adrenérgicos utilizados en diversas patologías cardíacas

puede antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos.

El uso de la teofilina es especialmente problemático dado su estrecho margen terapéutico. Debe tenerse en cuenta que los preparados comerciales existentes, aun con el mismo contenido en teofilina, no darán necesariamente lugar a los mismos niveles plasmáticos y un mismo paciente no podrá cambiar de un medicamento a otro sin realizar los pertinentes ajustes posológicos. La teofilina puede dar lugar a numerosas interacciones farmacológicas por variación de sus niveles plasmáticos fuera del rango terapéutico, con potencial toxicidad o falta de eficacia broncodilatadora: por ejemplo, aquellos fármacos inhibidores o inductores del citocromo P450 pueden afectar a las concentraciones plasmáticas de teofilina al alza o a la

baja, respectivamente. Se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de teofilina para realizar un ajuste de dosis según parámetros farmacocinéticos. La teofilina también actúa de forma sinérgica con otros fármacos xantínicos, betamiméticos, cafeína y/o sustancias con efectos estimulantes similares, pudiendo dar lugar a efectos tóxicos; potencia los efectos de los diuréticos y cuando se administra concomitantemente con furosemida puede producir un aumento de la diuresis; puede aumentar la toxicidad de los digitálicos (digoxina); y puede aumentar la excreción del carbonato de litio, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, Bihler E, Singh AC.** Asthma. *Crit Care Nurs Q.* 2016; 39(2): 110-23. DOI: 10.1097/CNQ.000000000000104.
- **Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA.** Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2009; 64(7): 610-9. DOI: 10.1136/thx.2008.101469.
- **Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC.** Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1139-45.
- **Barnes PJ.** Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): 901-6. DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
- **Bozek A, Jarzab J.** Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma.* 2010; 47(2): 162-5.
- **Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M et al.** Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(3): 923-35.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.037.
- **Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M et al.** Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(1): 156-64.
- **Castro Rodríguez JA, Rodrigo GJ.** A systematic review of long-acting  $\beta_2$ -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics.* 2012; 130(3): e650-7. DOI: 10.1542/peds.2012-0162.
- **Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E.** Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2014; pp. 21-44.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Asma. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(373): 365-84.
- **Cuéllar Rodríguez S.** EPOC. *Panorama Actual Med.* 2017; 41(408): 913-31.
- **de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH.** Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev.* 2013; 22(127): 44-52. DOI: 10.1183/09059180.00007112.
- **Fernández Moriano C.** Benralizumab (Fasenra®) en asma grave eosinofílica. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(420): 74-82.
- **Fernández Moriano C.** Dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica y asma. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(432): 346-60.
- **GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators.** Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 691-706.
- **GEMA.** Guía Española para el Manejo del Asma. Versión 4.4. 2019. Disponible en: [https://www.gemasma.com/guia\\_gema\\_4-4/](https://www.gemasma.com/guia_gema_4-4/).
- **Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E et al.** Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 1094-100.
- **GINA.** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 Update. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_final\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf)
- **Grupo Español del Estudio Europeo del Asma (GEEEA).** Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin.* 1996; 106: 761-7.
- **Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD.** Persistent Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Function and Asthma in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(4): 401-7. DOI: 10.1164/rccm.201302-0323OC.
- **Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS et al.** Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012; 367(10): 904-12.
- **Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH.** Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; Issue 1. Art. No.: CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2
- **Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL et al.** Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *JACI.* 2018; 14: 1854-69.
- **Limia Sánchez A, Rivera Ariza S, Rodríguez Cobo I.** Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones – Enfermedades crónicas. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2018. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Enfermedades\\_cronicas.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Enfermedades_cronicas.pdf)
- **Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J et al.** Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 8-14.
- **Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM et al.** Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2006; 129: 610-8.
- **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).** Inhaled and intranasal corticosteroids: risk of psychological and behavioural side effects. *Drug Safety Update* 2010; 4 (2): A4. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/inhaled-and-intranasal-corticosteroids>.
- **Mims JW.** Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5 Suppl 1: S2-6. DOI: 10.1002/alr.21609.
- **Nasser S, Vestenbæk U, Beriot-Mathiot A, Poulsen P.** Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy.* 2008; 63: 1624-9.
- **Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER et al.** Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 549-56.
- **Pallin M, Naughton MT.** Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care.* 2014; 29: 586-93.
- **Polosa R.** An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J.* 2008; 38: 190-8.
- **Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G et al.** GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019; 53(6). pii: 1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019.
- **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S et al.** Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(2): 161-75. DOI: 10.1111/cea.12880.
- **Selroos O.** Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv.* 2014; 5(1): 69-81. DOI: 10.4155/tde.13.132.
- **Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB.** Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3):CD001281.
- **Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM.** Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population based cohort study. *J Pediatr.* 2008; 153: 112-6.

- \_ **Trojan TD, Khan DA, Defina LF, Akpotaire O, Goodwin RD, Brown ES.** Asthma and depression: the Cooper Center Longitudinal Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014. pii: S1081-1206(14)00130-6. DOI: 10.1016/j.anai.2014.02.015.
- \_ **Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Dominguez-Ortega J.** Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy* 2017; 72: 1306-16.
- \_ **Vennera MDC, Sabadell C, Picado C; Spanish Omalizumab Registry.** Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax.* 2018; 73(8): 782-84. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017.
- \_ **Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH *et al.*** Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(16): 1715-25.
- \_ **Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ.** Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD001112. DOI: 10.1002/14651858.CD001112.pub2.