

Escalonado en tratamiento del asma bronquial

En esta revisión proponemos mostrar el tratamiento farmacológico del asma bronquial para mejorar el control y calidad de vida de las personas con esta frecuente patología y llenar el vacío de programas y guía de nuestro país que hace décadas que no se actualiza el tema.

Tratamiento farmacológico del asma bronquial

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que éstos pueden responder de forma distinta al tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones; y viceversa.

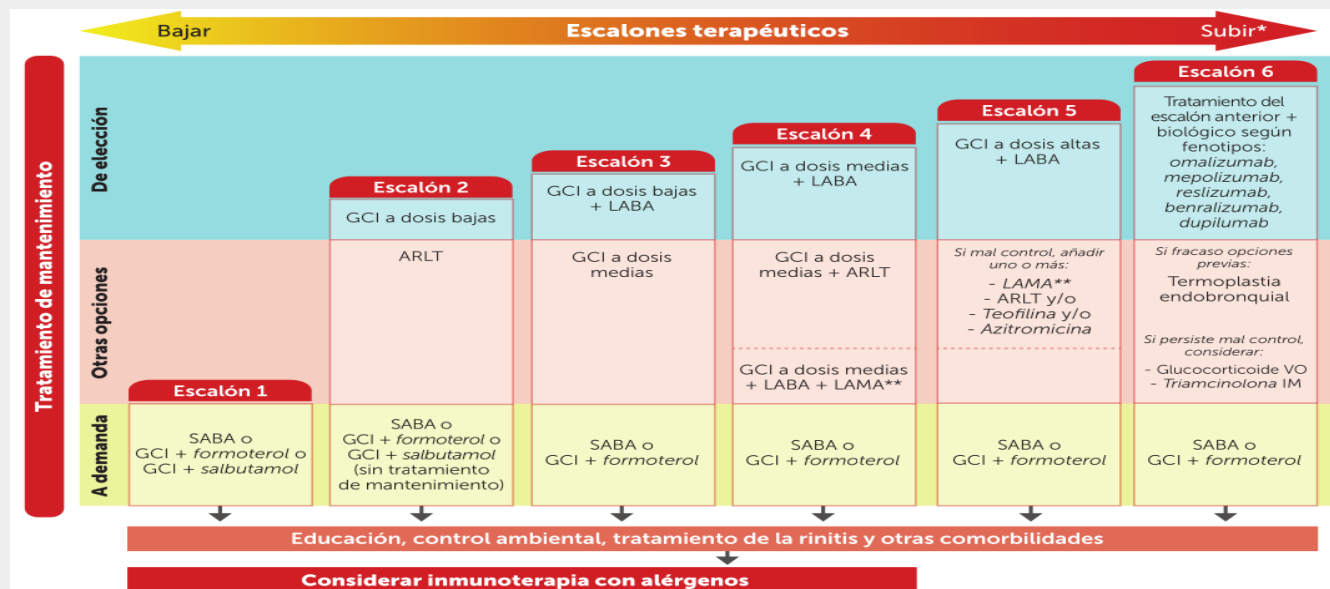
El tratamiento se debe ajustar de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe evaluarse de forma objetiva, que se trate al paciente para alcanzar el control, y que se le revise periódicamente para mantenerlo. Es decir, si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse de forma continua durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Fármaco	Cantidad por inhalación (µg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas b2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (tabla) y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Se pueden considerar también las combinaciones budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol, utilizadas a demanda, como medicamentos de alivio.

Los seis escalones terapéuticos (fig) que se establecen para alcanzar y mantener el control del asma son:



ESCALÓN 1

En la actualidad, se pueden considerar diversas opciones terapéuticas en este escalón. Para su adecuada selección se precisa una correcta valoración clínica y funcional del paciente.

Se pueden utilizar SABA inhalados (salbutamol o terbutalina), exclusivamente a demanda, en aquellos

pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes), y sin síntomas nocturnos. El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas (tabla).

Se puede emplear también la asociación budesónida/formoterol a demanda. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes adultos con asma, en el que aproximadamente la mitad presentaba asma intermitente y en el que se utilizó un diseño abierto a fin de reflejar la práctica clínica, se observó que la utilización de budesónida/formoterol a demanda fue superior a salbutamol a demanda en la prevención de exacerbaciones. En un pequeño estudio realizado en pacientes con asma intermitente y fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) elevada, en los que se compararon budesónida/formoterol y formoterol, ambos a demanda, la combinación demostró una mayor reducción de los niveles de FENO. También se puede utilizar la asociación salbutamol/ dipropionato de beclometasona (DPBM) a demanda. Sin embargo, estas indicaciones no están consideradas en la ficha técnica de los medicamentos. Además, no existen estudios que hayan analizado su coste-beneficio.

El uso de un SABA inhalado a demanda más de 2 veces al mes para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio), o el haber tenido exacerbaciones en el año previo o un FEV1 < 80 %, indica un control del asma inadecuado y requiere instaurar la terapia de mantenimiento.

Los SABA inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Sólo en los raros casos de intolerancia a los SABA, se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio.

ESCALÓN 2

El tratamiento de elección en este nivel es un glucocorticoide inhalado (GCI) (beclometasona, budesónida, ciclesonida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas y administrado diariamente. Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. Los GCI, administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz del asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones.

La tabla recoge la potencia aproximada de los GCI (baja, media y alta) basada en los resultados de los

estudios con diseños clínicos de eficacia/seguridad recogidos en las respectivas fichas técnicas autorizadas (disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). No obstante, aunque los resultados de otro trabajo, de diseño farmacodinámico, efectuado sobre una muestra pequeña de pacientes, parecen cuestionarlos, son insuficientes para promover cambios por lo que se precisan estudios complementarios.

Dos ensayos clínicos mostraron que la estrategia de administración de la combinación budesónida/formoterol en un solo inhalador a demanda, en comparación con la del tratamiento continuo con GCI en el asma persistente leve, no era inferior en la prevención de exacerbaciones (que fueron similarmente bajas); sin embargo, resultó inferior en el mantenimiento del control y en el incremento de la función pulmonar. En un estudio aleatorizado y de diseño abierto, budesónida dos veces al día más salbutamol a demanda y budesónida/formoterol a demanda no difirieron en cuanto a la tasa anualizada de exacerbaciones.

También se ha observado un resultado similar con beclometasona/salbutamol.

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

Los resultados de los anteriores estudios podrían proporcionar evidencia indirecta para la posible indicación de las combinaciones de GCI a dosis bajas con LABA o SABA (por ejemplo: budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol, o beclometasona/salbutamol) administrados exclusivamente a demanda en el tratamiento del escalón 2, en pacientes con baja adhesión terapéutica en los que fracasó una intervención educativa específica. No obstante, no existen estudios específicamente diseñados para establecerlo.

En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los ARLT o antileucotrienos (montelukast y zafirlukast), aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los GCI. Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de GCI no consiguen mantener el mismo grado de control con montelukast.

Los ARLT estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir GCI, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación, o que presentan rinitis alérgica concomitante.

En pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento de mantenimiento con GCI, la combinación de un GCI a dosis bajas y un LABA como tratamiento de inicio mejora los síntomas y la función pulmonar, comparado con dosis bajas de GCI, pero tiene un coste superior y no reduce el riesgo de exacerbaciones comparado con las dosis bajas de GCI.

Las teofilinas de liberación retardada muestran una eficacia discreta como broncodilatadores y como antiinflamatorios, y pueden causar efectos adversos de leves a graves, por lo que no son recomendables en este escalón.

Las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromil sódico) muestran una escasa eficacia, aunque su tolerancia es buena.

ESCALÓN 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA (salmeterol, formoterol, vilanterol o indacaterol) inhalados, que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo, o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio, de forma más pronunciada que aumentando la dosis de GCI. No obstante, es necesario realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo/beneficio de ambas estrategias.

El tratamiento con LABA siempre debe ir acompañado de un GCI. Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia en el asma, ya que se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones de riesgo vital.

Las combinaciones GCI/LABA comercializadas en España son: fluticasona propionato con salmeterol, budesónida con formoterol, beclometasona dipropionato con formoterol, fluticasona propionato con formoterol, fluticasona furoato con vilanterol e indacaterol con mometasona.

El formoterol es un LABA pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (MART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, pese a precisar una menor cantidad de GCI.

Se podría inferir que otras combinaciones de GCI (propionato de fluticasona) con formoterol podrían ser eficaces empleadas en terapia MART, si bien su uso como tratamiento de mantenimiento y a

demanda carece de evidencia y no aparece indicado en la ficha técnica.

En cualquier caso, siempre que se emplee la terapia MART debe realizarse con un único dispositivo de inhalación.

Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de GCI hasta dosis medias, pero esta pauta es menos eficaz que añadir un LABA. Alternativamente, puede utilizarse un GCI a dosis bajas asociado a un ARLT, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con GCI y, aunque no es tan eficaz como la combinación de GCI y LABA, ofrece una excelente seguridad. Sin embargo, no parece que la adición de un ARLT permita reducir la dosis de GCI.

ESCALÓN 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA.

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

Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar. En pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento anterior puede considerarse la triple terapia que incluye GCI a dosis medias, LABA y LAMA (tiotropio o glicopirronio) en un solo inhalador o en dispositivos diferentes. No obstante, esta opción no se ha comparado con la estrategia habitual de aumentar la dosis de GCI en la combinación GCI + LABA, de probada eficacia en la prevención de las exacerbaciones graves, por lo que la triple terapia en este escalón es difícil de posicionar hasta que no se realicen estudios adecuados.

ESCALÓN 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA. A dosis medias y altas, la mayoría de los GCI se administran habitualmente dos veces al día, pero con budesónida puede incrementarse su eficacia terapéutica aumentando su frecuencia de administración hasta 4 veces al día.

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, pudiendo responder un subgrupo de pacientes a la adición de ARLT, o de teofilinas de liberación retardada.

En pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y

que tengan un FEV1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, la adición de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en inhalador único) como tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.

Los antibióticos macrólidos, y en concreto azitromicina administrada tres días a la semana durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, así como también en el asma eosinofílica.

ESCALÓN 6

En aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de fármacos biológicos tras evaluación especializada y según el fenotipo del paciente.

En los casos de asma grave no controlada (AGNC) alérgica se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones, incrementando el control global de la enfermedad.

En pacientes con AGNC eosinofílica, independientemente de la presencia de alergia, pueden utilizarse fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la interleucina-5 (IL-5). En la actualidad, mepolizumab y reslizumab, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, y benralizumab, dirigido frente a la cadena α del receptor de la IL-5 (IL-5Ra), están autorizados como tratamiento adicional del AGNC eosinofílica (asma grave refractaria eosinofílica).

Dupilumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena α del receptor de la IL-4 y que bloquea los efectos de la IL-4 e IL-13, está autorizado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 12 años con AGNC con eosinófilos y/o FENO elevados.

En los casos en los que la administración de fármacos biológicos haya fracasado, se puede considerar la indicación de termoplastia endobronquial.

La última opción terapéutica ante el fracaso de las acciones previas será la administración de glucocorticoides sistémicos (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible), aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves.

Fuente:

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Española para el Manejo del Asma.

Dr. René Hernández Hernández
Especialista de Medicina Interna
Apuntes Medicos para Morón
<https://medicinamoronaps.wordpress.com/>

[Internet]. [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://neumoped.org/actualizacion-gema-5-2/>