



Sociedad de Respiratorio  
en Atención Primaria. GRAP

Guía

# ASMA GRAP 2020

Coordinadores:

Xavier Flor Escriche  
Silvia Álvarez Álvarez

**Título:**

Guía ASMAGrap 2020

**Coordinadores:**

**Xavier Flor Escriche**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Chafarinas.  
Barcelona

**Silvia Álvarez Álvarez**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Sant Roc.  
Badalona (Barcelona)



Sociedad de Respiratorio  
en Atención Primaria. GRAP

GRAP - Asociación Grupo de Respiratorio en Atención Primaria

C/ Montnegre, 18-24, bajos. 08029 - Barcelona

Correo electrónico: [grap@gruporic.com](mailto:grap@gruporic.com)

Teléfono: 93 410 86 46

Web: [www.sociedadgrap.com](http://www.sociedadgrap.com)

Twitter: @SociedadGrap



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª

08008 Barcelona

[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)

[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B 12198-2020

ISBN: 978-84-16269-51-8

© 2020, Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP).

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Dedicada a Luciano y Teresa, que han estado  
con nosotros desde el principio al fin.

Mayo de 2020



# ÍNDICE

Índice de autores .....	5
Guía ASMAGráp 2020 .....	9
Capítulo 1. Introducción .....	11
Capítulo 2. Diagnóstico del asma en Atención Primaria .....	21
Capítulo 3. Clasificación del paciente asmático .....	30
Capítulo 4. Control del asma y seguimiento en consultas de Atención Primaria .....	34
Capítulo 5. Tratamiento de base del asma en adultos .....	45
Capítulo 6. Crisis de asma .....	70
Capítulo 7. Solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....	77
Capítulo 8. Asma y rinitis .....	83
Capítulo 9. Asma y situaciones especiales .....	95
Capítulo 10. Asma difícil de tratar y criterios de derivación a otro especialista .....	111
Capítulo 11. Tipos de inhaladores para el asma .....	123
Capítulo 12. Educación sanitaria en asma .....	145
Capítulo 13. Asma infantil .....	167
Capítulo 14. Abordaje del paciente asmático desde la farmacia comunitaria .....	181



# Índice de autores

## COORDINADORES

### **Álvarez Álvarez, Silvia**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Sant Roc. Badalona (Barcelona).

### **Flor Escriche, Xavier**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Chafarinas. Barcelona.

## AUTORES

### **Ajenjo González, María**

Medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud San Andrés del Rabanedo. León.

### **Alonso Porcel, Cristina**

Médico de familia. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón (Asturias).

### **Álvarez Álvarez, Silvia**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Sant Roc. Badalona (Barcelona).

### **Antón Sanz, María del Carmen**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Consultorio Local de Alpedrete. Equipo de Atención Primaria Collado Villalba Estación. DANO. Madrid.

### **Aoiz Linares, Ignacio**

Médico de familia. Centro de Salud El Clot. Barcelona.

### **Astruga Tejerina, María Concepción**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud Puerto Chico. Santander.

### **Baldonado Mosteiro, Carmen**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Díaz-Esnal. Valdesoto (Asturias).

### **Bujalance Zafra, María José**

Médico de familia. Directora del Centro de Salud Victoria. Málaga. Componente del Grupo Respiratorio de SAMFyC.

### **Calvo Corbella, Eduardo**

Médico de familia. Centro de Salud Universitario Pozuelo Estación. Pozuelo de Alarcón (Madrid).

### **Cañal Suárez, Cristina**

Médico residente de medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Contrueces. Gijón (Asturias).

### **Cimas Hernando, Juan Enrique**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Contrueces. Gijón (Asturias).

### **De Simón Gutiérrez, Raúl**

Médico de familia. Centro de Salud Luis Vives. Alcalá de Henares (Madrid).

### **Del Campo Doménech, Juliana**

Pediatra. Centro de Atención Primaria Chafarinas. Barcelona.

### **Domínguez Santaella, Miguel**

Médico de familia. Centro de Salud Victoria. Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce. Málaga.

### **Figueras López, Cristina**

Medicina familiar y comunitaria. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### **Flor Escriche, Xavier**

Especialista en Medicina de familia y comunitaria. Centro de Atención Primaria Chafarinas. Barcelona.

### **Flor Zubiri, Ana**

Medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud de Benifaió (Valencia).

### **Foo Gil, Keith Albert**

Centro de Salud A Ponte. Orense.

### **García del Río, Elena**

Medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud Fontenla Maristany. Ferrol (La Coruña).

### **Gaztelurrutia Lavesa, Leire**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Andraca Iturbe. Barakaldo (Vizcaya).

### **Ginel Mendoza, Leovigildo**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Ciudad Jardín. Málaga.

### **Gómez Béjar, Milagros**

Médico de familia. Centro de Salud Montesa. Madrid.

### **González Carranza, Silvia María**

Médico de familia y odontóloga. Centro de Salud de Ermua (Vizcaya).

### **González Castro, María Ángeles**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Coruxo. Vigo (Pontevedra).

### **González Rey, Jaime**

Especialista en Medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud Teis. Vigo (Pontevedra).

### **Helguera Quevedo, José Manuel**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Bajo Asón. Ampuero (Cantabria).

### **Hernández García, José Luis**

Médico de familia. Centro de Salud Los Castillos. Alcorcón (Madrid).

### **Hervás Docón, Amparo**

Médico de familia. Centro de Atención Primaria Comte Borrell. Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra. Barcelona.

### **Jiménez Ruiz, Mercedes**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Área V-Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). Gijón (Asturias).

**Lamarca Fornell, Laia**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Atención Primaria de Bigues i Riells (Barcelona).

**López Díaz-Ufano, María Luisa**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Doctora. Centro de Salud Rosa Luxemburgo. San Sebastián de los Reyes (Madrid).

**López Fernández, Inés**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Médico de Urgencias. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo (Pontevedra).

**Martín Blázquez, Yolanda**

Médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Ensanche de Vallecas. Madrid. GdT de Enfermedades Respiratorias SoMaMFyC.

**Martín García, Miguel Ángel**

Médico interno residente en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud A Ponte. Orense.

**Martín Ruano, José**

Médico especialista en pediatría. Centro de Salud San Juan. Salamanca.

**Martínez Carrasco, José Luis**

Doctor y especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud de Fuencarral. Madrid.

**Martínez Vázquez, Mar**

Especialista en medicina de familia y comunitaria. Centro de Salud Zorroza. Bilbao.

**Mascarós Balaguer, Enrique**

Medicina de familia y comunitaria. Centro Auxiliar Arquitecto Tolsá. Valencia.

**Mendoza Barbero, Ana**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Vidiella Caelles. Reus (Tarragona).

**Minong, Gilbert Sergio**

Residente de tercer año de medicina familiar y comunitaria. Centro de Atención Primaria Les Planes. Sant Joan Despí (Barcelona).

**Morán Rodríguez, Ana**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Médico de urgencias. Equipo móvil del Dispositivo de Cuidados Críticos y Urgencias. Servicio de Urgencias de Atención Primaria. Bahía de Cádiz-La Janda (Cádiz).

**Moranta Ribas, Francesc Xavier**

Farmacéutico comunitario. Farmacia Sanz. Palma (Islas Baleares).

**Moreno Sánchez, Ángel**

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Colmenar (Málaga).

**Murillo García, Diego**

Médico de familia. Centro de Salud de Jerez de los Caballeros (Badajoz).

**Núñez Palomo, Sara**

Médico de familia. Centro de Salud de Torrelaguna (Madrid).

**Orue Rivero, Itxaso**

Médico de familia. Centro de Salud Solokoetxe. Bilbao.

**Panero Hidalgo, Pablo**

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Órgiva (Granada).

**Pérez Fernández, Javier**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud La Calzada II. Gijón (Asturias).

### **Pérez Mora, Lourdes**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Pérez Mora. Cenizate (Albacete).

### **Plaza Zamora, Francisco Javier**

Farmacéutico comunitario. Farmacia Dres. Zamora Navarro. Mazarrón (Murcia).

### **Ramajo Iglesias, Sara**

Médico residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Contrueces. Gijón (Asturias).

### **Román Rodríguez, Miguel**

Médico de familia. Centro de Salud Son Pisà. Palma (Islas Baleares).

### **Sánchez Marcos, Navidad**

Farmacéutica comunitaria. Farmacia Sánchez Marcos. San Sebastián de los Reyes (Madrid).

### **Sánchez Pérez, María del Carmen**

Médico de familia. Centro de Salud Cueva Torres. Las Palmas de Gran Canaria.

### **Sánchez Ruano, Núria**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Atención Primaria Comte Borrell. Barcelona.

### **Sanjuán Sanchís, Estefanía**

Médico de familia. Referente de patología respiratoria. Centro de Atención Primaria Maria Bernades. Viladecans (Barcelona).

### **Santos Santos, Ángeles**

Diplomada en Enfermería. EAP El Carmel. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut. Barcelona.

### **Sanz Bas, Ana**

Residente de cuarto año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Chafarinas. Barcelona.

### **Serantes García, Luis**

Farmacéutico comunitario. Farmacia Abizanda. Gondomar (Pontevedra).

### **Simonet Aineto, Pere Josep**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Equipo de Atención Primaria Viladecans-2. Atenció Primària Costa de Ponent. Viladecans (Barcelona). Institut Català de la Salut.

### **Suárez Piñera, Susana**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Médico adjunto. Servicio de Urgencias. Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres (Asturias).

### **Trillo Fernández, Cristóbal**

Médico de familia. Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga.

### **Valle González, Irene**

Especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud de Mos (Pontevedra).

### **Viejo Casas, Ana**

Médico de familia. Asociación Cántabra de Investigación en Aparato Respiratorio (ACINAR). Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Centro de Salud Pisueña-Cayón. Sarón (Cantabria).

### **Villanueva Pérez, Marta**

Enfermera asistencial de Atención Primaria y asesora de salud respiratoria. Servicio de Atención Primaria Delta del Llobregat. Centro de Atención Primaria Maria Bernades. Viladecans (Barcelona).

# Guía ASMAGrap 2020

Xavier Flor Escriche, Silvia Álvarez Álvarez

## PRESENTACIÓN

Desde hace muchos años y en diferentes aspectos, el asma ha sido una patología que nos ha robado muchas horas de nuestra vida tanto laboral como familiar. Al mismo tiempo también nos ha hecho disfrutar mucho, al poder profundizar en esta agraciada enfermedad.

Hacer una guía sobre asma ha sido un punto de madurez personal, así como de expansión hacia una medicina biopsicosocial desde el enfoque de Atención Primaria y en el cual participan muchos actores sanitarios. Atender a pacientes con asma, además del resto de patologías crónicas, es una labor del profesional de Atención Primaria (a veces muy gratificante y otras menos, pero que forma parte de nuestro día a día).

Siendo conscientes de la realidad que vivimos en Atención Primaria y desde el Grupo de Respiratorio de Atención Primaria (GRAP), hemos querido desarrollar esta guía para nuestros compañeros, que cada día superan dificultades y al mismo tiempo disfrutan de ser profesionales en este nivel asistencial.

El motor que ha impulsado este documento ha sido realizar una guía de asma prácti-

ca, adaptada a nuestro entorno y, al mismo tiempo, actualizada por diversos profesionales que trabajan en el ámbito de Atención Primaria, tanto médicos de familia como médicos de urgencias, pediatras, enfermería y farmacéuticos comunitarios. En la redacción de esta guía han participado 65 profesionales de diversas sociedades científicas (algunos, expertos en asma, y otros, interesados por el tema), los cuales, a través del comité científico-coordinadores, han consensuado los diversos temas de manera amplia.

Por parte nuestra, como coordinadores de esta guía, queremos dar las gracias en esta carta a todos los coordinadores de capítulos y, cómo no, al resto de autores que han participado intensivamente en esta edición. También especialmente al GRAP, por el apoyo que nos ha mostrado en todo momento; al Grupo Ric; EUROMEDICE, Ediciones Médicas; y a toda la industria farmacéutica que ha colaborado y ha creído en este proyecto desde el inicio.

En definitiva, es una ilusión intentar aportar un granito de arena para aumentar el diagnóstico del asma y ayudar a abordar mejor la atención a estos pacientes en nuestro entorno.

## OBJETIVO

El objetivo fundamental de esta guía es intentar mejorar el infradiagnóstico del asma en Atención Primaria y poder hacer un mejor control y ampliar el abordaje global en nuestros pacientes con asma.

Diagnosticar y controlar mejor esta enfermedad nos puede ahorrar disgustos que muchas veces serían evitables.

Creemos que es muy importante que todos los estamentos sanitarios en Atención Primaria nos impliquemos un poco más y por igual en esta dulce tarea.

# Capítulo 1. Introducción

**Coordinador:** Enrique Mascarós Balaguer

**Autores:** Enrique Mascarós Balaguer,  
Elena García del Río, Ana Flor Zubiri,  
María Ajenjo González, Cristina Figueras López,  
José Luis Martínez Carrasco

## DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

Para poder tratar de una forma correcta el asma debemos conocer su definición, ya que al tratarse de una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica su principal tratamiento se basará en corticoides inhalados, que en ocasiones y al presentar crisis o ataques agudos también pueden requerir corticoides orales. Es sabido que aun hoy en día el asma puede ser potencialmente grave e incluso ocasionar la muerte de aquellos pacientes que la padecen.

Esta enfermedad ocasiona falta de aire, sibilancias, opresión torácica y tos, todo ello producido por la dificultad para expulsar el aire de los pulmones debido a una broncoconstricción, a un engrosamiento de la pared de las vías respiratorias y a un aumento de la mucosidad.

El asma se inicia en distintas fases de la vida debido a la interacción de factores medioambientales con antecedentes genéticos propensos. Empieza a estar extendida y apoyada por numerosos estudios epidemiológicos la relación de causalidad entre asma y contaminación ambiental. Un estudio reciente<sup>1</sup> muestra que vivir cerca de carreteras con mucho tráfico podría

causar entre el 15 y el 30 % de los nuevos casos de asma en niños. En adultos, el estudio ESCAPE<sup>2</sup>, publicado en el año 2015, señala la asociación entre la aparición de nuevos casos de asma y un incremento en la concentración ambiental de dióxido de nitrógeno.

Podemos dividir el asma de una forma simple en los subtipos alérgica (extrínseca) y no alérgica (intrínseca). Pero sabemos que, dentro de cada una de estas dos categorías generales, existe una considerable heterogeneidad en relación con los mecanismos subyacentes, manifestaciones clínicas y fisiológicas, respuesta al tratamiento e historia natural.

Un mejor conocimiento de la fisiopatología que subyace en el asma ha conducido, en las últimas tres décadas, a cambiar el centro de atención, pasando de gestionar ataques agudos a conseguir un control de la enfermedad. Si conseguimos controlar el asma con un tratamiento adecuado, los pacientes pueden necesitar poca o ninguna medicación de rescate, llevar una vida productiva y físicamente activa, evitar síntomas tanto diurnos como nocturnos, tener una función pulmonar normal o casi normal y evitar las crisis asmáticas graves. Sin embargo, hoy

en día existe un elevado porcentaje de mal control del asma (60-70 %)³.

En las últimas décadas, se ha producido un aumento epidémico en la prevalencia mundial del asma. Actualmente, afecta aproximadamente al 5 % de la población en todo el mundo, lo que correspondería a más de 350 millones de personas³, y este porcentaje es más elevado en el mundo desarrollado: alcanza al 8-12 % de su población. Su prevalencia en España es de 3 millones de personas⁴. Afecta de forma diferente según las distintas etapas de la vida; el 10 % son niños de entre 6 y 7 años, y el 9 %, adolescentes de entre 13 y 14 años⁵.

Los pacientes afectados por esta enfermedad pueden tener una peor calidad de vida, menor productividad laboral y asistencia a la escuela y comorbilidades asociadas. Es la patología infantil la que más hospitalizaciones y más ausencias escolares provoca. Las crisis asmáticas suponen el 2 % de los ingresos en hospitales. De hecho, en España el asma es la cuarta causa de absentismo laboral. Según datos del Instituto Nacional de Estadística en 2018, el asma fue la causa de 1111 muertes, de las cuales 930 fueron mujeres. Además del sufrimiento individual, su curso crónico que pone en riesgo la vida hace que esta enfermedad suponga un alto coste socioeconómico.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo clásicos que pueden desencadenar o empeorar síntomas de asma⁶ son alérgenos domésticos u ocupacionales, humo del tabaco, ejercicio y estrés. No obstante, dichos factores cambian según el momento de aparición del asma en la vida del paciente⁷-⁹; habitualmente, tiene su inicio en la infancia, donde con mayor probabilidad el factor genético sería

el responsable (se trata de una predisposición alérgica heredada de los padres); a su vez, la hiperreactividad bronquial que caracteriza a las crisis también podría tener un origen genético. En la infancia tardía orientaría a factores infecciosos; el más frecuente sería el virus respiratorio sincitial. A mayor edad, factores ambientales como los ocupacionales serían los desencadenantes de dicha inflamación bronquial. También ciertos medicamentos¹-⁴ podrían producir crisis asmáticas, entre ellos cabe destacar los β-bloqueantes y otros menos frecuentes como los antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos; entre estos últimos, el ácido acetilsalicílico.

## Factores de riesgo en la etapa infantil¹⁰-¹²

### Factores prenatales

- **Genética e historia familiar.** No se han determinado los genes específicos responsables de estos componentes hereditarios, ni la interacción entre ellos y con factores medioambientales, aunque no siguen el clásico patrón mendeliano.
- **Edad materna.** El aumento de la edad en el momento del parto (por encima de los 30 años) se asocia a un menor riesgo de asma y una mejor función pulmonar en el adulto.
- **Dieta materna durante el embarazo.** La exposición prenatal a ciertos nutrientes parece ser relevante en el desarrollo del asma y de algunas alergias:
  - **Vitamina D₃.** La asociación del déficit de vitamina D₃ y el asma está ampliamente documentada. La suplementación materna con vitamina D₃ reduce el riesgo de asma en el niño; de hecho, se cree que la creciente prevalencia de déficit de vitamina D₃

podría contribuir al aumento del asma y alergias en países occidentales. Los potenciales mecanismos mediante los cuales la vitamina D<sub>3</sub> puede modular el riesgo de asma se basan en la inmunomodulación de varios tipos de células, sobre todo de las células dendríticas y las T reguladoras o T helper (Th). Además, la vitamina D<sub>3</sub> tiene efectos en el desarrollo pulmonar *in utero*. Un ensayo sobre la relación de la vitamina D con la reducción del asma neonatal demostró que la suplementación diaria con 4000 UI de vitamina D<sub>3</sub> asociada a un multivitamínico que contenía 400 UI de vitamina D<sub>3</sub>, reducía un 20 % el riesgo de asma o sibilancias recurrentes, frente a la administración de únicamente el multivitamínico. En un análisis secundario de los datos, se estratificó a los sujetos por el nivel de vitamina D<sub>3</sub> basal al inicio del ensayo, para valorar la correlación entre dicho nivel y el riesgo de asma y sibilancias recurrentes en los hijos de las madres tratadas a los 3 años. Se observó una reducción del riesgo del 58 % en niveles de vitamina D<sub>3</sub> por encima de 30 ng/ml frente a niveles por debajo de 20 ng/ml (*odds ratio* ajustada: 0,4; intervalo de confianza del 95 %: 0,19-0,91).

- **Ácidos grasos poliinsaturados.** Estudios observacionales sugieren que el cambio en la dieta en países occidentales sustentado en el aumento de consumo de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -6 (en concreto ácido linoleico, de aceites vegetales) y la disminución del consumo de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3, especialmente el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, del aceite de pescado, puede estar relacionado con el aumento en la incidencia del asma. En un estudio se demos-

tró que la suplementación a embarazadas con 2,4 g diarios de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 (con un compuesto con un 55 % de ácido eicosapentaenoico y un 37 % de ácido docosahexaenoico) se asociaba a un riesgo de asma del 16,9 % frente al 23,7 % del grupo control.

- **Otras vitaminas y minerales.** Numerosos estudios han demostrado que la vitamina E y el zinc ejercen un efecto protector frente al asma. Su suplementación materna se ha asociado a la disminución del asma y de los síntomas relacionados al asma en el niño. La suplementación con vitamina C parece ejercer un efecto bloqueador de los efectos *in utero* de la exposición a nicotina. En un estudio en mujeres fumadoras se observó una mejor función pulmonar en los recién nacidos de madres suplementadas con 500 mg diarios de vitamina C, así como una disminución de las sibilancias al año de vida frente a placebo.
- **Ingesta de azúcar.** En Estados Unidos el aumento de las tasas de asma infantil se está produciendo a la vez que el aumento per cápita del 25 % de la ingesta diaria de azúcar refinado. En un estudio de cohortes en el Reino Unido que estudiaba la relación entre el consumo de azúcar durante el embarazo y el riesgo de atopia y asma, tras controlar una serie de factores como el propio consumo de azúcar del niño, se observó que este riesgo era más elevado en los hijos de madres que habían presentado un mayor consumo de azúcar.
- **Asma en la madre.** El mal control del asma en la madre puede aumentar el riesgo de asma en sus hijos.
- **Hábito tabáquico en la madre.** La exposición prenatal al tabaquismo materno

es un factor de riesgo bien establecido del asma en la infancia. Se ha relacionado también con una reducción de la función pulmonar. Además, el tabaco se asocia a otros eventos adversos durante el embarazo, como la prematuridad, reconocido factor de riesgo del asma.

- **Exposición a fármacos en la etapa prenatal:**
  - **Paracetamol.** Aunque los datos varían según los diferentes estudios, y no se ha demostrado causalidad, la exposición prenatal al paracetamol se ha asociado a un aumento del riesgo de asma en la infancia.
  - **Inhibidores de la bomba de protones.** Se han relacionado con el asma infantil de manera variable y se necesitan más estudios para demostrar una relación causal.
  - **Antibióticos.** La exposición a antibióticos en la etapa prenatal se relaciona de forma dependiente de la dosis con un aumento del riesgo de asma.

## Factores perinatales

- **Preeclampsia.** Algunos estudios sugieren que la preeclampsia se asocia a un mayor riesgo de asma, eccema y alergia. El asma materna aumenta a su vez el riesgo de preeclampsia.
- **Prematuridad.** Varios estudios retrospectivos y metanálisis sugieren que la prematuridad es un factor de riesgo de asma y bronquitis.
- **Tipo de parto.** En un estudio de cohortes que incluía 1,7 millones de nacimientos no gemelares, se observó un aumento de riesgo de asma en los niños nacidos por cesárea, tanto si esta era urgente como programada. Los neonatos nacidos por vía vaginal adquirirían la mayor parte de su flora intestinal a tra-

vés de la exposición al flujo vaginal materno, durante el paso por el canal del parto, lo cual influiría en una modulación temprana del sistema inmunitario que protegería frente al asma. Además, se ha demostrado que la cesárea aumenta los niveles de interleucina (IL) 13 e interferón  $\gamma$  en el niño, citocinas que se han relacionado con el desarrollo de asma y alergias.

- **Lactancia materna.** Parece estar relacionada con una disminución en la incidencia de sibilancias recurrentes durante los dos primeros años de vida, que probablemente sea secundaria a una menor incidencia de infecciones respiratorias.
- **Vitamina D en la infancia.** En un estudio en niños de ascendencia africana se observó que la suplementación con 400 UI diarias de vitamina D durante 6 meses disminuía el riesgo de síntomas relacionados con el asma durante los 12 meses de seguimiento.

## Factores de la infancia

- **Sexo.** El asma tiende a ser una enfermedad predominantemente masculina, especialmente durante la pubertad, y esto parece deberse a una mayor prevalencia de atopía y un calibre más reducido de la vía aérea en los varones. Después de los 20 años la prevalencia es aproximadamente la misma en ambos sexos, hasta los 40 años, momento a partir del cual presenta una mayor frecuencia en las mujeres.
- **Función pulmonar neonatal.** Un estudio de cohortes prospectivo evaluó la función pulmonar mediante técnicas no invasivas a los tres días del nacimiento, y se observó una asociación estadísticamente significativa entre los valores de función pulmonar por debajo de la

media al nacimiento y la presencia de asma.

- **Hiperreactividad bronquial.** Todos los pacientes con asma tienen hiperreactividad bronquial por definición. Aunque la hiperreactividad bronquial es un factor de riesgo para el desarrollo de asma, no todos los pacientes con hiperreactividad bronquial la desarrollan. La prevalencia de asma es de dos a tres veces menor que la de hiperreactividad bronquial.
- **Atopia.** Los niveles sanguíneos aumentados de inmunoglobulina (IgE) parecen estar relacionados con la hiperreactividad bronquial, independientemente de la presencia o no de síntomas de asma; está presente en el 30 % de los individuos con IgE >315 UI/ml.
- **Exposición a alérgenos.** Los alérgenos de interior (como los ácaros del polvo, las proteínas animales, cucarachas y hongos) desempeñan un papel importante en el desarrollo del asma y los síntomas relacionados con el asma en los niños, aunque ha sido difícil demostrar una relación causal.
- **Exposición a microbioma.** La exposición en los primeros años de vida a bacterias y productos bacterianos puede influir en el desarrollo de la sensibilidad a alérgenos y disminuir el riesgo de asma.
- **Infecciones respiratorias.** Las infecciones respiratorias son un desencadenante bien establecido de las crisis asmáticas, aunque no está claro si podrían ser causa de asma, marcador de susceptibilidad o factor de riesgo. El efecto de estas infecciones sobre el asma puede depender del tipo específico y su número, de la susceptibilidad genética y de otros factores como la edad, la presencia de atopia y el microbioma individual. Las infecciones respiratorias por el virus respiratorio sincitial son un factor predictor del desarrollo de asma en la infancia tardía y la vida adulta.
- **Exposición a fármacos en la infancia.** Aunque el uso de paracetamol se ha asociado a un aumento del asma (mecanismo que podría explicarse porque el paracetamol induce una depleción del glutatión [una molécula antioxidante en el tejido pulmonar] que podría desencadenar un daño oxidativo e incrementar la producción de prostaglandina E2 y expandir los linfocitos Th tipo 2 [Th2]), revisiones sistemáticas y estudios prospectivos han concluido que se trata de una asociación improbable que se atenúa una vez ajustados los resultados de los estudios por las infecciones respiratorias. Igual ocurre con el uso del ibuprofeno. La exposición a antibióticos solo se ha asociado a un aumento del riesgo de asma en la infancia tardía; estos son mejor tolerados por los neonatos con una microflora intestinal normal.
- **Contaminación.** Una creciente evidencia sugiere que la exposición en edad temprana a la contaminación ambiental eleva el riesgo de asma pediátrica y enfermedad pulmonar en general. Es posible que el asma se relacione con ciertos contaminantes (se ha demostrado su asociación con dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y dióxido de sulfuro), mientras que otras enfermedades pulmonares se relacionan con la cantidad total de contaminación ambiental. Respecto a los contaminantes de interior, se ha constatado que la combustión de estufas o cocinas de gas (que emiten partículas de dióxido de nitrógeno), la exposición al humo del tabaco y a los componentes orgánicos volátiles (formaldehído) aumentan el riesgo de asma y de síntomas relacionados en la infancia temprana.
- **Obesidad.** La obesidad se asocia a un incremento del riesgo de asma. Si bien

hay una asociación estadística, no se ha podido probar una relación causal.

- **Pubertad precoz.** Se asocia a un incremento del asma en la edad adulta. Es posible que el aumento del índice de masa corporal contribuya a ese efecto.

## Otros factores de riesgo

Otra manera de clasificar los factores de riesgo<sup>6,6</sup> para la aparición de la enfermedad es (tabla 1):

- **Situaciones en el embarazo, alrededor del parto y el neonato.** Exposición prenatal al tabaquismo materno que, a

su vez, predispone a un parto prematuro<sup>1</sup>, que es otro de los factores de riesgo, parto por cesárea, ictericia neonatal, etc. La lactancia materna se trata de un factor protector.

- **Factores del paciente.** Atopia<sup>7,13</sup> (genética), hiperreactividad bronquial, menarquia antes de los 11 años, rinitis o sinusitis crónicas, infecciones respiratorias virales y bacterianas, obesidad, etc.
- **Dependientes del ambiente.** Humo del tabaco, asma ocupacional<sup>6</sup>, alérgenos domésticos<sup>13</sup> (ácaros, pólenes, hongos, epitelios de animales, etc.), etc.
- **Fármacos**<sup>6</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo para la aparición de enfermedad asmática.**

	Factores de riesgo para el desarrollo del asma
Factores perinatales	Prematuridad
	Ictericia neonatal
	Cesárea
	Tabaquismo materno
	Lactancia materna (protector)
Factores del huésped	Atopia
	Menarquia precoz
	Obesidad
	Ejercicio
	Estrés
	Hiperreactividad bronquial
	Rinitis
	Rinosinusitis crónica
Infecciones respiratorias	
Factores ambientales	Alérgenos laborales (asma ocupacional)
	Alérgenos domésticos
	Humo del tabaco
	Contaminación
Fármacos	Antibióticos
	β-bloqueantes
	Antiinflamatorios no esteroideos

## PATOGENIA DEL ASMA

Actualmente, el asma bronquial se entiende como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares en los que la atopia es una característica común y donde hay indicios de una predisposición genética. El gen de la atopia se considera que está situado en el cromosoma 11Q; son necesarias, además, otras características genéticas adicionales, así como una elevada exposición a antígenos, para que se produzca la expresión del asma como enfermedad clínica<sup>14,15</sup>.

El asma se define como un trastorno inflamatorio crónico en cuya patogenia intervienen células y mediadores de inflamación que surge de interacciones heterogéneas genéticas con el entorno y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea farmacológica o espontáneamente<sup>16,17</sup>.

En este síndrome, la inflamación se produce tanto centralmente como en las vías aéreas distales (por su tamaño también llamada vía aérea pequeña [VAP], que incluye bronquios terminales, bronquiolos, conductos y sacos alveolares; es decir, las vías aéreas a partir de la octava división bronquial), que se caracterizan por estar desprovistas de cartilago, un diámetro interno menor de 2 mm, no tener cilios, presentar una alta distensibilidad con escaso radio de curvatura y estar bañadas por surfactante (lo que evita su colapso durante la espiración).

Funcionalmente, la VAP se singulariza por tener una sección transversa muy superior a la de las vías respiratorias de mayor calibre. Teniendo en cuenta que el flujo de aire es el mismo en todas las secciones y la velocidad es el resultado del cociente entre el flujo y la sección transversa, en las vías

aéreas de mayor calibre la velocidad será mayor, lo que favorecerá el desarrollo de turbulencias, mientras que en las VAP el flujo de aire será laminar. Así, la contribución de la VAP a la resistencia de las vías aéreas en condiciones normales es pequeña, motivo por el cual se ha denominado «zona silente». En cambio, en el asma la VAP podría ser la responsable del 50-90 % de la resistencia total al flujo aéreo; existen numerosos estudios que correlacionan esta afectación con un peor control sintomático y mayor número de exacerbaciones<sup>18</sup>.

La inflamación de VAP surge de una combinación de predisposición genética, exposiciones ambientales y alteraciones en el microbioma y los metabolitos. Históricamente, el asma se diferencia en fenotipo atópico y no atópico. Ambos tipos muestran gran sobreposición en su presentación clínica y en los procesos inflamatorios subyacentes, incluyendo el aumento de células Th2, activación de los mastocitos e infiltración eosinofílica de la vía aérea. Otra forma de clasificar la fisiopatología de la enfermedad es según los patrones de inflamación y el reclutamiento celular, particularmente eosinófilos y neutrófilos en el pulmón, proponiendo así cuatro subtipos de asma basados en el recuento de células inflamatorias en el esputo: asma eosinofílica (eosinófilos >1,9-3 %, que puede ocurrir tanto en pacientes alérgicos como no alérgicos), eosinofílica/neutrófilica (asma granulocítica mixta, en la que están aumentados eosinófilos y neutrófilos), asma neutrófilica (neutrófilos >61 % y recuento celular total superior a 10 millones de células/g) y asma paucigranulocítica (neutrófilos y eosinófilos en rangos normales). En la mayoría de los asmáticos está presente la inflamación tipo 2 (asociada con ciertas citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-14 y células inflamatorias: eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos T tipo 2 e IgE). Este tipo de inflamación se observa también en

reacciones alérgicas, trastornos eosinofílicos e infecciones parasitarias. Posteriormente, los análisis de expresión génica han descrito dos fenotipos moleculares basados en el grado de inflamación Th2, que se han descrito como Th2 «alto» y Th2 «bajo». Estos fenotipos Th2 alto y bajo pueden mostrar diferentes respuestas a los tratamientos disponibles, ya que los pacientes con asma Th2 bajo son menos respondedores a los corticoides en comparación con aquellos de predominio de inflamación Th2 alta. Esta respuesta inmunitaria de tipo 2 característica del asma es iniciada por citocinas del tipo IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), también llamadas alarminas, que derivan del epitelio y se secretan tras la exposición a algún daño. Estas citocinas activan las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y células *natural killer*) 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 tienen un papel central en la fisiopatología de la enfermedad y contribuyen a muchas de las características del asma. Además de inducir la respuesta adaptativa mediante la polarización de las células Th, la IL-25, la IL-33 y la TSLP también activan directamente las células linfoides innatas tipo 2 (CLI-2) para que secrete IL-5 e IL-13 y también producen IL-4. Las citocinas tipo 2 llevan al reclutamiento de células efectoras (mastocitos, basófilos y esofinófilos) y median la desviación isotípica de las células B hacia la producción de IgE frente a la exposición alérgica. La IL-4, que actúa como citocina reguladora de estas citocinas de tipo 2 efectoras, se une al receptor IL-4R $\alpha$  ampliamente expresado sobre las células Th, eosinófilos, mastocitos, células B, epitelio bronquial, endotelio y células de la musculatura lisa de la vía aérea. Por su parte, la IL-13 se considera una citocina clave efectora por su papel multifun-

cional en la patogénesis del asma, como la hipersecreción mucosa, la hiperplasia de células caliciformes, la fibrosis subepitelial, la hiperreactividad bronquial y el cambio de isotipo de las células B. Así, la IL-13 y la IL-4 median la fibrosis subepitelial y la remodelación de la vía aérea compartiendo muchas actividades, aunque la diferencia fundamental es que la IL-13 no se une a las células T, por lo que solo la IL-4 gatilla el desarrollo de las Th2. La inflamación eosinofílica y la síntesis de IgE son, por tanto, centrales en el asma.

Merece la pena hablar de las evidencias que hay sobre la existencia de otra vía distinta de inflamación además de la vía tipo 2, que estaría mediada por las células Th17, que se caracterizan por la secreción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Los niveles elevados de IL-17 se han asociado con resistencia a esteroides y se cree que contribuye a la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción mucosa y la obstrucción de la vía aérea, lo que da lugar a un fenotipo de asma grave denominada asma tipo 2 «bajo».

De manera global, toda esta reacción inflamatoria que se produce en las vías distales en estos pacientes provoca gran cantidad de alteraciones patológicas llamadas colectivamente «remodelación tisular», que ocurren principalmente en la mucosa y submucosa. Los cambios patológicos en la mucosa incluyen hiperplasia epitelial con un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal y metaplasia de células caliciformes con aumento de la producción de moco; submucosamente: hipertrofia del músculo liso, deposición de colágeno, hipertrofia de las glándulas mucosas de esta capa y proliferación y dilatación de los vasos sanguíneos<sup>19-21</sup>.

Esta remodelación de tejidos en las VAP lleva a unas vías respiratorias estrechas predominantemente en los bronquios, y se debe

a la producción de moco, edema tisular y constricción del músculo liso (esta constricción de músculo liso bronquial responde a agonistas  $\beta_2$  inhalados, creando un componente reversible en los episodios de asma) y una alteración de las características del líquido que baña la luz, de forma que pierde su capacidad surfactante, que, junto con la escasa curvatura y la elevada distensibilidad propia de las VAP, determina el cierre prematuro de estas vías aéreas durante la espiración y, como consecuencia, el atrapamiento aéreo y un aumento del volumen residual, además del acúmulo de secreciones difícilmente expulsables por la falta de cilios y el flujo laminar que impide la maniobra de la tos. El final común al que conducen todos estos cambios fisiopatológicos en el asma es la obstrucción bronquial, y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta al tratamiento médico, e incluso permanecer ausentes durante un tiempo en un paciente determi-

nado. Existen diversos factores desencadenantes que pueden ocasionar por diferentes mecanismos el estrechamiento intenso de la vía respiratoria y así provocar los síntomas típicos de una exacerbación asmática. Los episodios de exacerbación asmática están relacionados, generalmente, con infecciones víricas de la vía respiratoria superior, sobre todo las infecciones por rinovirus y virus respiratorio sincitial; las exposiciones alérgicas y al aire frío y tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos<sup>22</sup>.

Se cree que esta inflamación subyacente está presente de forma crónica en la mayoría de los casos y puede estar presente en ausencia de síntomas; por ello, el control de la inflamación es fundamental en el tratamiento del asma. La desconexión entre la inflamación y los síntomas puede permitir una pobre autoconciencia del asma, lo que puede fomentar un reconocimiento deficiente y el incumplimiento de los tratamientos<sup>23</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chanel O, Perez L, Künzli N, Medina S; Aphekom Group. The hidden economic burden of air pollution-related morbidity: evidence from the Aphekom project. *Eur J Health Econ* 2016;17:1101-15.
2. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015;123:613-21.
3. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
4. CIBERES: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias. Disponible en: URL: [www.ciberes.org](http://www.ciberes.org).
5. Bassa A, Castro JL, Esquerra ME, Gil AC, Ginel L, Gómez JT, et al. Semergen DOC. Documentos clínicos Semergen. Asma: área aparato respiratorio. Barcelona: Saned Grupo; 2018.
6. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma. *UpToDate* [serie en línea] 2019. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
7. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol* 2005;41: 659-66.

8. Global Initiative for Asthma. Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma (para adultos y niños mayores de 5 años). Global Initiative for Asthma; 2019.
9. Muñoz-López F. Evolución del asma: factores de riesgo y prevención del asma grave. *Revista Española de Pediatría: Clínica e Investigación* 2014;70:197-201.
10. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma. *UpToDate [serie en línea]* 2019. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Último acceso: 5 de diciembre de 2019.
11. Sujani Kakumanu. Role of viruses in wheezing and asthma: an overview. *UpToDate [serie en línea]* 2019. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Último acceso: 8 de diciembre de 2019.
12. Mark Liu. Pathogenesis of asthma. *UpToDate [serie en línea]* 2019. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Último acceso: 1 de diciembre de 2019.
13. Liñares T. Asma en la infancia y factores asociados en el área sanitaria de Pontevedra [tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela; 2015.
14. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
15. Trigueros JA, Plaza V, Domínguez JO, Serrano J, Cisneros C, Padilla A, et al. Asthma, comorbidities, and aggravating circumstances. The GEMA-FORUM II task force. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019. [Epub ahead of print.]
16. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). Global Initiative for Asthma. 2019.
17. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition published July 2019.
18. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(Suppl 1):S2-6.
19. Tristán A, et al. Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma. *Drugs in context. Real-world medicine. Drugs in context* 2018. Special Edition nº 3.
20. Ardain A, Marakalala MJ, Leslie A. Tissue-resident innate immunity in the lung. *Immunology* 2019. [Epub ahead of print.]
21. Zhu Z, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:1135-8.
22. Enríquez-Matas A, Fernández Rodríguez C, Andrés Esteban EM, Fernández Crespo J. Main contributory factors on asthma control and health-related quality of life (QoL) in elderly asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019. [Epub ahead of print.]
23. Sheth KK, Lemanske JR. Pathogenesis of asthma. *Pediatrician* 1991;18:257-68.

## Capítulo 2. Diagnóstico del asma en Atención Primaria

Coordinador: Juan Enrique Cimas Hernando

Autores: Juan Enrique Cimas Hernando, Javier Pérez Fernández, Cristina Cañal Suárez, Sara Ramajo Iglesias, Susana Suárez Piñera

### ¿CUÁNDO SOSPECHAR ASMA?

Una correcta y detallada historia clínica resulta esencial para establecer la sospecha diagnóstica en la consulta de Atención Primaria (AP). A ello deben sumarse los hallazgos en la exploración física dirigida y las pruebas complementarias.

Existe un conjunto de signos y síntomas que, si bien no son específicos de asma, destacan por su frecuencia y relevancia, de manera que se consideran indicadores «de sospecha» y deben llevarnos a valorar el diagnóstico de la enfermedad<sup>1-4</sup>:

- **Síntomas guía:** sibilancias, disnea, tos y opresión torácica. Estos son habitualmente variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada, y pueden ser provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Pueden aparecer solos o en cualquier combinación entre ellos.
- Variación clínica estacional.
- Antecedentes personales de rinitis alérgica o atopía.
- Antecedentes familiares de asma y/o atopía, ya que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma.

Todos ellos se deben registrar correctamente en la historia clínica, dejando a su vez reflejados otros datos de interés, como son el inicio de los síntomas, la frecuencia e intensidad, así como la variabilidad de estos. La tabla 1 recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma<sup>2,3</sup>.

En cuanto a la **exploración física**, cabe destacar como hallazgo más característico las sibilancias en la auscultación y, en ocasiones, obstrucción nasal en la rinoscopia anterior y dermatitis o eccema. Sin embargo, una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma.

### PROCESO DIAGNÓSTICO DEL ASMA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Como ya se ha señalado anteriormente, el asma tiene tres características básicas: la inflamación (de la mucosa bronquial), la obstrucción reversible (los bronquios obstruidos dejan de estarlo de una forma significativa) y la variabilidad (la obstrucción puede estar o no presente en diferentes momentos). Por tanto, las pruebas diagnósticas que utilizaremos van encaminadas a buscar estas circunstancias.

**Tabla 1. Preguntas clave que hacen sospechar asma.**

¿Ha tenido alguna vez «pitos» (sibilancias) en el pecho?

¿Ha tenido tos persistente, sobre todo por la noche?

¿Ha tenido ataques de tos, «tos» o dificultad para respirar en algunas épocas del año, o al estar en contacto con animales, plantas, humo de tabaco, al reír o mientras estaba en su trabajo?

¿Ha tenido ataques de tos, «pitos» o dificultad para respirar después de hacer ejercicio físico moderado o intenso?

¿Ha padecido resfriados que le hayan durado más de 10 días o le «bajan al pecho»?

¿Ha utilizado alguna vez medicamentos inhalados que le hayan aliviado estos síntomas?

¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

*Modificado de Plaza<sup>2</sup> y Flor et al.<sup>3</sup>.*

Es importante señalar que para la obstrucción se pueden usar dos caminos: demostrar que unos bronquios con obstrucción pueden mejorar de forma significativa o, por el contrario, que unos bronquios sin obstrucción pueden llegar a tenerla en determinadas circunstancias o ante ciertos estímulos (hiperreactividad).

En la tabla 2 se resumen las pruebas objetivas que se han de utilizar cuando hay sospecha de asma, en función de qué característica de la enfermedad estemos buscando<sup>3</sup>.

Si bien la Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>1</sup> propone un algoritmo de sospecha diagnóstica de asma, es un poco confuso e inespecífico, por lo que es mejor utilizar el que propone la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA)<sup>2</sup>, aunque nosotros proponemos una modificación de dicho algoritmo para AP, donde normalmente no se dispone de medidor de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) (figura 1).

Para determinar la existencia de obstrucción, la prueba básica es la espirometría forzada<sup>5</sup>. Un índice volumen espiratorio

forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)/capacidad vital forzada <0,7 (70 %) o menor del límite inferior de la normalidad es indicativo de la presencia de obstrucción. Para evaluar la gravedad de dicha obstrucción se utiliza el FEV<sub>1</sub> (medido como porcentaje respecto al teórico). Un método grosero (pero útil y práctico) para medir la gravedad de una obstrucción ya diagnosticada es la medida del flujo espiratorio máximo (FEM). Su comparación con los valores teóricos<sup>6</sup> para un paciente concreto (figura 2) nos orientan acerca de la gravedad de la obstrucción.

Además de la obstrucción, debe demostrarse que esta es reversible, al menos parcialmente. Para tratar de demostrarlo usamos la prueba broncodilatadora (PBD): tras realizar una espirometría forzada basal, se le administra al paciente una dosis establecida de un broncodilatador. Se espera luego entre 15 y 30 minutos (dependiendo del broncodilatador utilizado) y se realiza de nuevo una espirometría. Se evalúan dos cosas:

- Si siendo el patrón de la espirometría basal obstructivo, el patrón tras la broncodilatación deja de serlo (reversibilidad completa).

**Tabla 2. Pruebas objetivas para apoyar el diagnóstico de asma según el problema funcional que se quiera demostrar.**

Obstrucción	Se detecta mediante la espirometría forzada Obstrucción: $FEV_1/FVC < 0,7$ (70 %) o $<LIN$
Reversibilidad	Se habla de reversibilidad cuando un patrón obstructivo en la espirometría basal deja de serlo en la espirometría tras BD Reversibilidad completa: $FEV_1/FVC > 0,7$ en la espirometría tras BD
Broncodilatación	Se explora mediante la PBD PBD positiva: cambio en el $FEV_1$ tras BD respecto al basal $\geq 200$ ml y 12 % $\frac{FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre}}{FEV_1 \text{ post} + FEV_1 \text{ pre}} \times 100 \geq 12 \%$ Una PBD negativa no excluye el diagnóstico de asma
Variabilidad	Se detecta mediante el RDFEM durante 14 días, mirando la variabilidad diaria mediante la fórmula $\frac{FEM \text{ mayor} - FEM \text{ menor}}{FEM \text{ mayor}} \times 100$ Una variabilidad $\geq 20$ % en $\geq 3$ días diferentes en el período estudiado es diagnóstico de asma
Hiperreactividad	Dos métodos principales para detectarla: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de carrera libre para asma inducida por ejercicio</li> <li>• Test de broncoprovocación con metacolina, manitol u otras sustancias*</li> </ul>
Inflamación	Eosinofilia en esputo inducido* FeNO (positivo si $\geq 50$ ppb)*

\* No disponible en Atención Primaria.

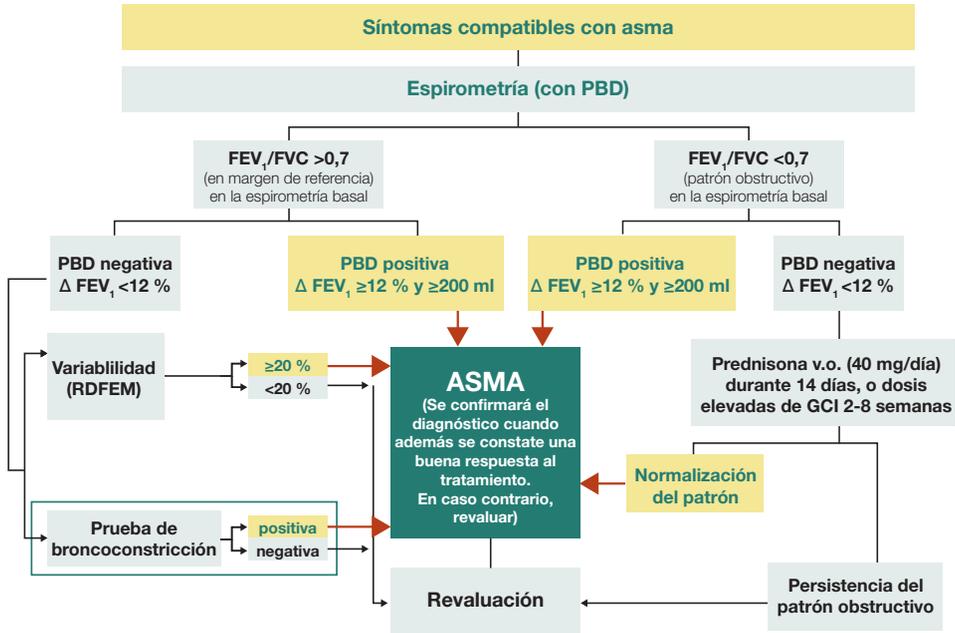
BD: broncodilatación; FEM: flujo espiratorio máximo; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LIN: límite inferior de la normalidad; PBD: prueba broncodilatadora; ppb: partes por billón; RDFEM: registro domiciliario del flujo espiratorio máximo.

- Se compara el  $FEV_1$  basal con el  $FEV_1$  tras la broncodilatación. Si la diferencia entre ambos es  $\geq 200$  ml y  $\geq 12$  %, la PBD es positiva (PBD+). Una PBD positiva puede ser diagnóstica de asma, pero una PBD negativa no excluye ese diagnóstico.

Existe otra forma, diferida, de valorar la reversibilidad. Tras una espirometría inicial, se administra al paciente un «ensayo terapéutico con corticoides», administrando un ciclo de corticoides orales durante 10-

14 días, o bien corticoides inhalados en dosis elevadas durante al menos tres meses. Tras ese tiempo, se repite la espirometría y se compara con la basal. Si el patrón deja de ser obstructivo, se considera la prueba positiva y es indicativa de asma. Si el patrón sigue siendo obstructivo, aunque la PBD sea positiva, habría que valorar de nuevo al paciente, valorar si fuma o ha fumado y sus riesgos laborales o domésticos, ya que podría ser tanto asma como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Figura 1. Algoritmo para la confirmación diagnóstica del asma en aquellos centros que no dispongan de medidor de la fracción exhalada de óxido nítrico.



Modificado de Plaza<sup>2</sup>.

Se indica encuadrada la prueba de broncoprovocación, que se debe realizar en el segundo nivel de atención.  $\Delta FEV_1$ : incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo; BD: broncodilatación; FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GCI: glucocorticoides inhalados; PBD: prueba broncodilatadora; RDFEM: registro domiciliario del flujo espiratorio máximo.

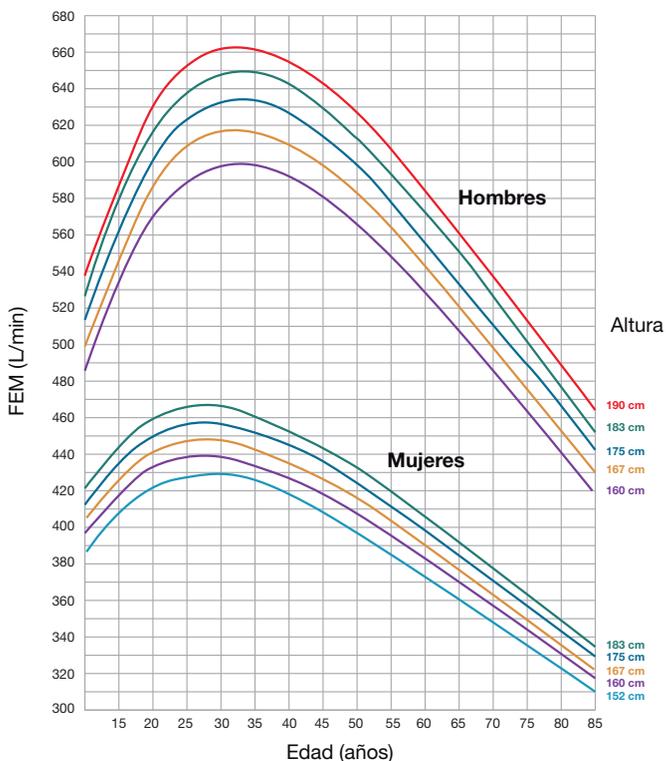
Si solo se dispone de un medidor de FEM, un aumento de al menos 60 l/min y del 20 % del basal es indicativo de posible reversibilidad, y debe estudiarse mediante espirometría.

Mucho más útil es el FEM para tratar de demostrar la variabilidad, es decir, que la obstrucción puede aparecer solo en determinadas circunstancias o momentos. Así, puede suceder que cuando hagamos una espirometría esta sea normal, pero, si la hiciésemos en otro momento, podría ser obstructiva. En casos de espirometría basal normal, debería medirse, por tanto, la función pulmonar varias veces al día; como

eso es prácticamente imposible con la espirometría, puede hacerse con un sencillo medidor de FEM, midiendo tanto por la mañana como por la noche, en el domicilio del paciente, durante un período determinado (generalmente 14 días), y anotando los resultados en una hoja de registro. Es lo que se denomina registro domiciliario del FEM (RDFEM). Si en el RDFEM existe una variabilidad diaria  $\geq 20\%$  en al menos tres días en el período estudiado, se considera que hay variabilidad positiva<sup>2,3</sup>.

Si en un paciente con espirometría no obstructiva y variabilidad negativa persiste sospecha de asma, pueden utilizarse las

Figura 2. Valores teóricos de flujo espiratorio máximo (FEM) (escala europea).



Modificado de la imagen original con licencia Creative Commons de Häggström M. Normal values for peak expiratory flow-EU scale.svg.

Basado en Nunn et al.<sup>6</sup>.

pruebas destinadas a comprobar la hiperreactividad, que básicamente son dos: el test de carrera libre (más usado en niños; busca provocar la broncoconstricción mediante el ejercicio. Se considera positivo si el FEV<sub>1</sub> cae más del 10 %) y el test de broncoprovocación, en el que se administra una sustancia (metacolina, manitol u otras) que provoque la broncoconstricción. En el test de metacolina se valora la dosis acumulada que provoca una caída del 20 % del FEV<sub>1</sub> (PD<sub>20</sub>), mientras que el test de manitol se considera positivo cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV<sub>1</sub> respecto al valor basal (PD<sub>15</sub>) o cuando aparece una

disminución incremental del FEV<sub>1</sub> ≥10 % entre dos dosis consecutivas<sup>2,3</sup>.

Por último, se puede confirmar la existencia de asma midiendo la inflamación bronquial; para ello se dispone de dos pruebas: eosinofilia en esputo (es difícil conseguir una muestra adecuada para medirla, y es poco accesible incluso en muchos servicios hospitalarios) y la determinación de la FeNO<sup>7</sup>. El óxido nítrico es un subproducto de la inflamación bronquial que puede cuantificarse en el aire espirado mediante medidores específicos. Si se encuentra en una concentración mayor de 50 partes por

billón, se considera indicativo de la existencia de asma. Es muy útil para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, sobre todo si existe un FEV<sub>1</sub> reducido; pero un valor normal de FeNO no excluye el diagnóstico. La determinación de FeNO se ve muy artefactada por la presencia de determinados factores como tabaquismo, rinitis, infecciones, otras enfermedades como cirrosis, conectivopatías, insuficiencia renal, etc.; por ello, sus resultados han de analizarse con prudencia<sup>7</sup>.

## ESTUDIO DE LA ALERGIA EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

El estudio de posibles alérgenos no es necesario para el diagnóstico del asma, pero en algunos casos permite orientar mejor el problema y tomar medidas para evitar los desencadenantes específicos. Básicamente, debe hacerse una buena anamnesis de posibles alérgenos (pólenes, ácaros, epitelio de perro o gato, etc.). Si existe una fuerte sospecha de aeroalérgenos, puede tratarse de confirmarse como primer paso mediante algún test rápido de detección antigénica, cuyo funcionamiento es similar al de un test de detección rápida de estreptococo, por ejemplo, pero utilizando una gota de sangre. Desgraciadamente, no está disponible en muchos centros de AP. La prueba considerada de referencia es la punción epidérmica o *prick test*<sup>2</sup>, siempre que se escojan bien los alérgenos que se van utilizar, en función de las características de la zona en la que viva el paciente. Como en el caso de los test rápidos, no está plenamente implantado en AP, aunque sí se realiza con cierta asiduidad en algunas comunidades.

Aunque se desaconseja el uso de las inmunoglobulinas E específicas en AP por su ele-

vado coste y menor sensibilidad que el *prick test*<sup>2</sup>, en algunas comunidades se permite utilizarlo como una primera aproximación al estudio de alergia. En caso de hacerlo, se tiene que correlacionar con la clínica.

En algunos casos dudosos o en la sospecha de asma ocupacional, estaría indicada la realización de una prueba de provocación bronquial específica, que se debe llevar a cabo solo por indicación del especialista del segundo nivel. En caso de sospecha de asma ocupacional, podría hacerse una primera aproximación en AP mediante el uso del RDFEM, comparando los registros durante la semana laboral con los del fin de semana, o del período laboral con el período vacacional. Sin embargo, el diagnóstico definitivo habrá de hacerse mediante una prueba de provocación bronquial específica para el agente sospechoso.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras enfermedades, no solo ante la sospecha inicial de asma, sino también en pacientes con alta probabilidad de asma y pruebas complementarias favorables/positivas pero mala-poca respuesta al tratamiento (tras comprobar la técnica inhalatoria y la adherencia) o bien en pacientes con síntomas atípicos, sugestivos de un diagnóstico alternativo más probable o con pruebas complementarias negativas.

El diagnóstico diferencial en un paciente con asma varía con la edad. Por ello, hay que considerar tanto en adultos como en niños enfermedades alternativas<sup>1-4,8</sup> que incluso pueden acompañar al asma (tabla 3). La primera entidad que se debe considerar en adultos sería tanto la EPOC como el solapamiento de asma y EPOC.

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial del asma según la edad.**

	Datos clínicos	Posible diagnóstico
<b>Etap perinatal e historia familiar</b>	Síntomas neonatales o problemas respiratorios	Fibrosis quística, displasia broncopulmonar y enfermedades relacionadas con prematuridad, discinesia ciliar primaria, malformación prenatal
	Historia familiar de enfermedad torácica rara	Fibrosis quística, trastorno neuromuscular
	Enfermedad de vías superiores grave	Inmunodeficiencias congénitas, discinesia ciliar primaria
<b>Edad pediátrica (menor de 12 años)</b>	Estornudo, prurito nasal, obstrucción nasal, carraspeo continuo	Síndrome de tos crónica de las vías altas (goteo posnasal)
	Síntomas bruscos, ruido nasal unilateral	Cuerpo extraño inhalado
	Infecciones recurrentes, tos productiva ± acropaquias	Bronquiectasias
	Infecciones recurrentes, tos productiva, sinusitis	Discinesia ciliar primaria
	Soplos cardíacos	Cardiopatía congénita
	Recién nacido prematuro, síntomas neonatales	Displasia broncopulmonar
	Tos y moco excesivos con síntomas gastrointestinales, acropaquias, fallo de crecimiento	Fibrosis quística
	Vómito excesivo, fallo de crecimiento	Reflujo gastroesofágico
	Paroxismos de tos en salvas con vómito asociado	Tosferina/síndrome pertusoide
	Estridor inspiratorio, voz o llanto anormales	Patología traqueolaríngea
Tos crónica, hemoptisis, disnea, síndrome general	Tuberculosis	
<b>Edad entre 12 y 40 años</b>	Tos predominante sin alteraciones de la función pulmonar, obstrucción nasal, estornudo	Síndrome de tos crónica, tosferina
	Disnea, estridor inspiratorio	Obstrucción laríngea inducible/ disfunción de las cuerdas vocales
	Aparición brusca de síntomas	Cuerpo extraño inhalado
	Síntomas posturales y posprandiales, tos predominante	Reflujo gastroesofágico
	Infecciones recurrentes, tos productiva	Bronquiectasias

Continúa

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial del asma según la edad (continuación).**

<b>Edad entre 12 y 40 años</b>	Desvanecimiento, parestesias, suspiros	Hiperventilación de origen psicógeno
	Síntomas nasales sin alteración de la función pulmonar	Rinitis
	Tos y moco excesivos	Fibrosis quística
	Disnea brusca, dolor torácico	Tromboembolismo pulmonar
	Soplos cardíacos	Cardiopatía congénita
	Disnea, historia familiar de enfisema	Deficiencia de $\alpha$ 1-antitripsina
	Tos crónica, hemoptisis, disnea, síndrome general	Tuberculosis
	Tos productiva en ausencia de disnea o sibilancias	Bronquiectasias*, cuerpo extraño inhalado, bronquiolitis obliterante*, estenosis de la vía aérea*
<b>Edad mayor de 40 años</b>	Inicio reciente en fumador, síntomas sistémicos, síndrome general, hemoptisis	Cáncer*, sarcoidosis
	Disnea, estridor inspiratorio	Obstrucción laríngea inducible/ disfunción de las cuerdas vocales
	Desvanecimiento, parestesias, suspiros	Hiperventilación de origen psicógeno
	Infecciones recurrentes, tos productiva	Bronquiectasias
	Síntomas posturales y posprandiales, tos predominante	Reflujo gastroesofágico
	Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos, edemas periféricos	Insuficiencia cardíaca
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, $\beta$ -bloqueantes no selectivos, etc.	Tos de origen farmacológico
	Disnea brusca, dolor torácico	Tromboembolismo pulmonar
	Disnea de esfuerzo, tos no productiva, acropaquias	Enfermedad del parénquima pulmonar
	Tos crónica, hemoptisis, disnea, síndrome general	Tuberculosis
	Hábito tabáquico/exposición contaminante, tos, expectoración, disnea de esfuerzo	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*
	Inicio reciente en fumador, síntomas sistémicos, síndrome general, hemoptisis	Cáncer*, sarcoidosis

\* *Cursan o pueden cursar con obstrucción del flujo respiratorio.*

## QUÉ HACER EN UNA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA ANTE LA SOSPECHA DE ASMA

En primer lugar, debe hacerse una anamnesis lo más completa posible que incluya antecedentes personales: edad de inicio, síntomas predominantes, factores desencadenantes, etc. Igualmente, ha de preguntarse por la posible existencia de atopia o de otras patologías asociadas al asma (poliposis nasal, rinoconjuntivitis alérgica, eccema o dermatitis atópica). Además, es importante señalar si se conocen factores de riesgo para el asma, como exposición laboral a ciertas sustancias o a aeroalérgenos.

Debe preguntarse también por la existencia de algún antecedente familiar de asma o enfermedades atópicas.

Se deben investigar los síntomas, señalando en qué condiciones aparecen (predominio nocturno, ejercicio, irritantes), su intensidad y duración y en qué época del año.

Hay que tratar de documentar siempre el diagnóstico mediante pruebas funcionales (espirometría o FEM) y, en cualquier caso, tratar al paciente y ver si el tratamiento mejora significativamente los síntomas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Último acceso: 5 de marzo de 2020.
2. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019. Disponible en: URL: <https://www.gemasma.com/>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.
3. Flor X, Álvarez S, Llauger MA, Monteagudo M, Sanjuán E, Valverde P, et al. Guía práctica per al maneig de l'asma. Barcelona: Camfic; 2019.
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the Management of asthma. 2016. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.
5. Cimas JE (coord.), Calvo E, Fernández A, González J, Lobo MA, Mascarós E, et al. Guía de procedimiento para la espirometría en atención primaria. Barcelona: semFYC; 2016. Disponible en: URL: <https://www.semfyec.es/formacion-y-recursos/guia-de-procedimiento-para-la-espirometria-en-ap/>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.
6. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989;298:1068-70. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1836460/pdf/bmj00228-0026.pdf>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.
7. Almonacid C, Macián V (coords). Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial. Manual SEPAR de procedimientos número 31. Barcelona: RESPIRA-SEPAR; 2015. Disponible en: URL: <https://www.dropbox.com/s/lf3z3qy4wiesz5hf/Manual%2031.pdf?dl=0>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.
8. NICE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (NG80) 2017. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. Último acceso: 5 de marzo de 2020.

# Capítulo 3. Clasificación del paciente asmático

Coordinadora: Sara Núñez Palomo

Autores: Sara Núñez Palomo, Keith Albert Foo Gil, Milagros Gómez Béjar

## CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD<sup>1,2</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, se debe clasificar al paciente según su gravedad para iniciar el tratamiento farmacológico proporcional a esta.

El asma en el paciente puede clasificarse, según su gravedad, en intermitente o persistente leve, moderada o grave.

Para determinar la gravedad inicial hay que valorar los síntomas (diurnos y nocturnos) y su influencia en la limitación de las actividades de la vida diaria, el grado de obstrucción medido por pruebas de función pulmonar, la necesidad de uso de medicación de rescate y la presencia de exacerbaciones (tabla 1).

La gravedad vendrá definida por el parámetro más grave y es variable a lo largo de

**Tabla 1. Clasificación de la gravedad del asma antes de iniciar el tratamiento farmacológico.**

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	≤2 veces/semana	≤3 veces/semana	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	≤2 veces/mes	≤3 veces/mes	Más de 1 vez/semana	Todas las noches
Limitación de la actividad diaria	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Medicación de rescate	≤2 veces/semana	≤3 veces/semana	Todos los días	Varias veces al día
Exacerbaciones	Ninguna	1 al año	≥2 al año	≥2 al año
Grado de obstrucción (FEV <sub>1</sub> o FEM) teórico	>80 %	>80 %	>60 y <80 %	≤60 %

Modificada de Plaza<sup>1</sup>.

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

la vida del paciente, por lo que se debe reevaluar en cada visita de seguimiento según el control de la enfermedad.

Los pacientes con asma intermitente comenzarán el tratamiento en el escalón 1; con asma persistente leve, en el escalón 2; con asma persistente moderada, en el escalón 3; y con asma persistente grave, en el escalón 5. Dependiendo de la respuesta a dicho tratamiento, se tendrá que aumentar, mantener o disminuir con las dosis mínimas de corticoides inhalados necesarias para controlar la enfermedad.

Posteriormente, dicha gravedad vendrá definida por la cantidad mínima de fármaco que se necesita para mantener el control de la enfermedad, cuestión que se debe plantear cada vez que se valore la idoneidad del tratamiento.

## CLASIFICACIÓN SEGÚN EL CONTROL<sup>1,2</sup>

Una vez que el paciente ha recibido tratamiento farmacológico, se determinará la gravedad de acuerdo con la cantidad mínima de medicación para mantener el control.

Se considera que un paciente está controlado cuando las manifestaciones de su enfermedad están ausentes o se ven reducidas a su mínima expresión; es un concepto muy amplio, pero demuestra la idoneidad del tratamiento. Para ello hay que valorar los síntomas, la presencia de exacerbaciones y las pruebas de función pulmonar.

El objetivo del tratamiento debe ser lograr y mantener el control durante períodos prolongados de tiempo. Por lo tanto, la valoración del control del asma debería incluir no solamente el control de las manifestaciones clínicas en el momento actual (síntomas diurnos o nocturnos, despertares noctur-

nos, mantenimiento de la función pulmonar, uso de la medicación de rescate y limitación de la actividad laboral, física o social), sino también el control del riesgo previsto en el futuro de los pacientes (determinado por la presencia y riesgo de exacerbaciones, visitas a urgencias e ingresos, efectos adversos del tratamiento o alteración y declive de la función pulmonar).

Es importante vigilar no solo los síntomas, sino también los factores de riesgo y las comorbilidades de los enfermos para prevenir las exacerbaciones y favorecer el control de dichos enfermos.

Según estos parámetros, los pacientes pueden tener su asma bien controlada, parcialmente controlada o mal controlada (tabla 2).

La necesidad de medicación de rescate es un signo claro de mal control de la enfermedad. De hecho, demasiados pacientes abusan de dicha medicación en detrimento del tratamiento con corticoides inhalados, aumentando el riesgo de crisis e incluso de mortalidad por asma<sup>3</sup>. Actualmente, gracias a la receta electrónica, podemos cuantificar mejor el número de envases dispensados y educar e insistir al enfermo en el objetivo antiinflamatorio de su tratamiento.

Otra herramienta para medir el control puede ser el uso del flujo espiratorio máximo ambulatorio. Con él, se puede adiestrar al propio enfermo para monitorizar su grado de obstrucción diariamente, objetivando así el posible riesgo o inicio de una crisis y orientando, con un plan de acción por escrito, sobre las medidas terapéuticas que se han de tomar. Por encima del 80 % del valor basal del paciente puede considerarse buen control, entre el 80 y el 60 % se requiere ajuste de tratamiento y por debajo del 60 % indica crisis grave y necesidad de atención médica urgente<sup>4</sup>.

**Tabla 2. Clasificación del asma según el grado de control.**

	Bien controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o $\leq 2$ veces/semana	$> 2$ veces/semana	Si $> 3$ características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ diurnos	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de rescate (SABA)	Ninguna o $\leq 2$ veces/ semana	$> 2$ veces/semana	
Función pulmonar: - FEV <sub>1</sub> - FEM	$> 80$ % del valor teórico $> 80$ % del mejor valor personal	$< 80$ % del valor teórico $< 80$ % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	1 o más/año	
Cuestionarios de control (ACT)	$\geq 20$ puntos	16-19 puntos	$\leq 15$ puntos

Modificada de Plaza V<sup>1</sup>.

ACT: test de control del asma; FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; SABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta.

Además, hay cuestionarios validados que pueden ayudar a cuantificar el control del asma, como el test de control del asma (ACT).

Todas estas herramientas ayudan a la evaluación del control del paciente con asma.

Cuando un paciente no está controlado, se debe valorar, ajustar el tratamiento y revisar la respuesta (figura 1).

Para ello hay que replantearse y confirmar el diagnóstico de asma, evitar los factores de riesgo, revisar la técnica inhalatoria y el cumplimiento terapéutico y pactar un objetivo de abordaje común con el paciente teniendo en cuenta sus preferencias y necesidades.

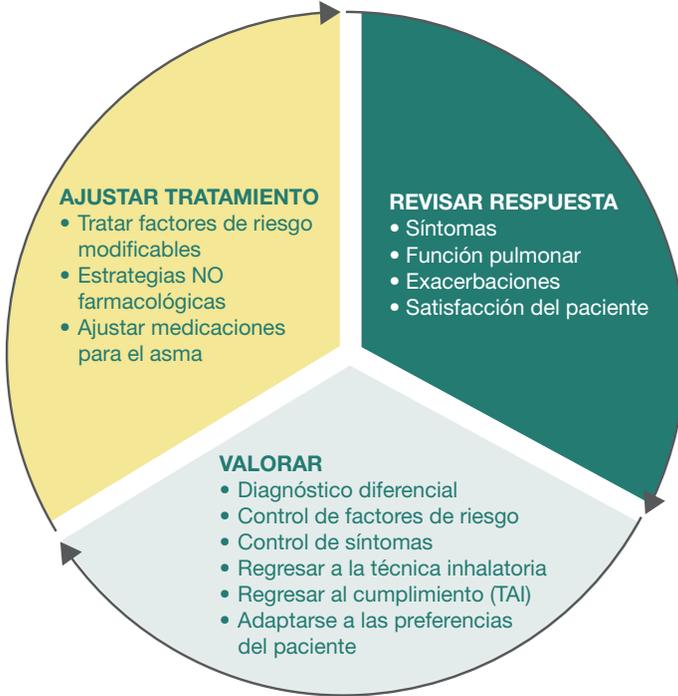
Posteriormente, trataremos los factores de riesgo modificables y comorbilidades

agravantes (rinitis, reflujo gastroesofágico, obesidad, apnea del sueño, depresión y ansiedad), insistiremos en la educación y formación de habilidades y, finalmente, ajustaremos el tratamiento según el nivel de gravedad del paciente con asma.

Por último, cuantificaremos la respuesta terapéutica de acuerdo con el control de los síntomas, el mantenimiento de la función pulmonar y la disminución o ausencia de exacerbaciones; todo ello intentando que sea con los menores efectos secundarios posibles y con la mayor satisfacción del paciente y sus familiares.

Como conclusión, se puede clasificar al paciente con asma según su gravedad antes de iniciar el tratamiento farmacológico, orientando así sobre la necesidad mínima de corticoides inhalados para mantener el

Figura 1. Tratamiento personalizado para el manejo del asma.



TAI: test de adhesión a los inhaladores.  
 Modificada de Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>2</sup>.

control. Posteriormente, en cada visita de seguimiento, se debe evaluar el grado de

control de la enfermedad y ajustar el tratamiento en función de este.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019. Disponible en: URL: <https://www.gemasma.com>.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponible en: URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Último acceso: 2 de febrero de 2020.
3. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Corckroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
4. García Polo C (coord.). Proceso asistencial integrado asma (PAI asma). Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2012. Disponible en: URL: [https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af1956d5613b\\_asma\\_v2.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956d5613b_asma_v2.pdf). Último acceso: 2 de febrero de 2020.

# Capítulo 4. Control del asma y seguimiento en consultas de Atención Primaria

Coordinador: Leovigildo Ginel Mendoza

Autores: Leovigildo Ginel Mendoza, Miguel Domínguez Santaella, José Manuel Helguera Quevedo

## CONTROL DEL ASMA EN CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA

### Introducción

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento<sup>1</sup>. Lograr y mantener un control óptimo del asma es el objetivo principal del manejo del asma. El control es un concepto muy amplio, pero refleja finalmente la idoneidad del tratamiento.

Se debe hacer constar de forma explícita cuál es el control actual del asma y el riesgo de sufrir exacerbaciones, pues el control deficiente de los síntomas es un factor de riesgo para presentar crisis asmáticas<sup>2</sup>.

El manejo del asma para el control sintomático y la reducción del riesgo debe incluir: medicamentos (inhalados, principalmente) y tratamientos no farmacológicos como el abandono del hábito tabáquico, evitación de alérgenos, realizar el ejercicio físico diario y la mejora de las técnicas de respiración.

A pesar de la disponibilidad de medicamentos muy eficaces, el asma sigue siendo una enfermedad mal controlada. Las razones para este mal control incluyen la no aplicación de las guías de práctica clínica, el mal cumplimiento terapéutico, el uso incorrecto de los dispositivos inhaladores y un tratamiento insuficiente de la inflamación de las vías respiratorias<sup>3</sup>.

Es imprescindible que el paciente reciba información sobre el automanejo del asma que incluya un plan de acción por escrito, una adecuada técnica de inhalación y adherencia correcta al tratamiento, así como revisiones periódicas por el médico.

La herramienta fundamental para valorar al paciente la constituye la **continuidad asistencial**, valorando los síntomas, los signos de actividad, la presencia de exacerbaciones, el uso de los recursos sanitarios y las limitaciones de la vida y actividad de los pacientes.

La **carga de la enfermedad** no está necesariamente asociada con el asma en sí, sino con la falta de control del asma. Los efectos negativos del control inadecuado del asma varían desde un mayor riesgo de exacerbaciones y visitas a urgencias hasta

hospitalización y muerte<sup>4</sup>. El buen control del asma se correlaciona con un aumento de la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes y con menores costes socio-sanitarios<sup>5</sup>.

## Percepción del control del asma

La respuesta al tratamiento o la facilidad y la rapidez con las que se alcanza el control es muy diferente de unos pacientes a otros, y las percepciones del control del asma a menudo varían entre pacientes y médicos. En un estudio realizado en el Reino Unido que comparaba las percepciones de los pacientes y profesionales de la salud sobre el control del asma con los valores del test de control del asma (o *Asthma Control Test* [ACT]), el 84 % de los pacientes y el 74 % de los médicos percibieron que el asma estaba controlada, pero los resultados del ACT sugerían que el asma solo se controló en el 55 % de los pacientes (puntuación del ACT  $\geq 20$ )<sup>6</sup>.

No basta con la percepción de pacientes o profesionales sobre el control del asma, es necesario objetivar su control mediante pruebas de función pulmonar o cuestionarios diseñados para tal fin.

## Estudios sobre grados de control del asma

Aunque los resultados de los ensayos clínicos defienden que se puede alcanzar el control del asma en la mayoría de los pacientes, la evidencia epidemiológica sugiere que muchos sujetos con asma tienen una enfermedad mal controlada y que existe una brecha significativa entre los objetivos del tratamiento y el nivel actual de control del asma alcanzado en la población general<sup>7</sup>.

Son muy diferentes las metodologías empleadas para realizar estudios epidemiológicos de control del asma. Muchos de ellos se basan en encuestas telefónicas a pacientes asmáticos; otros tienen en cuenta diferentes pruebas de control: fundamentalmente, los cuestionarios de control del asma. En la tabla 1 se muestran las características de los principales estudios.

En el estudio *Asthma Insights and Reality in Europe* (AIRE), de base poblacional, con casi 74 000 entrevistas telefónicas a hogares de 7 países europeos, se identificaron casi 3500 domicilios con pacientes asmáticos. Reconocía un mal control el 50 % de los encuestados<sup>8</sup>.

El estudio *International Asthma Patient Insight Research* (INSPIRE) se realizó en pacientes con diagnóstico de asma que estaban recibiendo terapia de mantenimiento regular con corticoides inhalados, con o sin broncodilatadores de larga duración. Aproximadamente, el 72 % de los asmáticos tenían mal controlada la enfermedad<sup>9</sup>.

Un año después se publicó el estudio *Asthma Control in Spain. Do Season and Treatment Pattern Matter?* (ESCASE), que evaluó en 2014 pacientes el control del asma durante dos estaciones: primavera e invierno. Globalmente, tenía un buen control el 35 % de los pacientes valorados en consulta médica<sup>10</sup>.

El estudio *Real-World Evaluation of Asthma Control and Treatment* (REACT), realizado en Estados Unidos, utilizó el ACT en 1812 asmáticos con un 55 % de mal control<sup>11</sup>.

En 2008 Chapman et al.<sup>12</sup> realizaron en Canadá más de 10 000 entrevistas telefónicas y encontraron asma totalmente controlada en el 23 % de los encuestados.

**Tabla 1. Diferentes estudios sobre el grado de control del asma.**

Estudios de control del asma						
Nombre del estudio	Autor/es	Año	Ámbito	Buen control (%)	Control parcial (%)	Mal control (%)
AIRE	Rabe et al. <sup>8</sup>	2000	Europa	50		50
INSPIRE	Partridge et al. <sup>9</sup>	2006	Europa	28	72	
ESCASE	Fueyo et al. <sup>10</sup>	2007	España	35	40	25
REACT	Peters et al. <sup>11</sup>	2007	EE. UU.	45	55	
Suboptimal Asthma Control...	Chapman et al. <sup>12</sup>	2008	Canadá	23	19	59
Prevalence of Asthma Control among Adults...	Demoly et al. <sup>13</sup>	2009	Europa	50	50	
CHAS	González et al. <sup>14</sup>	2010	España	36	64	
MAGIC	Olaguibel et al. <sup>15</sup>	2012	España	13	35	52
ACTIS	Calvo et al. <sup>16</sup>	2012	España	55	45	
REALISE	Price et al. <sup>17</sup>	2014	Europa	20	35	45
PAMA	Lamarca <sup>18</sup>	2017	España	69	31	
Perceptions of asthma control...	Menzies-Gow y Chiu <sup>6</sup>	2017	Reino Unido	55	45	
ACQUIRE-2	Adachi et al. <sup>19</sup>	2018	Japón	35	50	15
Burden of Ashtma among Patients...	Davis et al. <sup>20</sup>	2018	EE. UU.	72		18

Realizada por Leovigildo Ginel Mendoza.

Los datos recogidos de la encuesta nacional de salud en adultos de cuatro países europeos (Prevalence of Asthma Control among Adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK) estimaban una prevalencia de asma controlada del 50 %<sup>13</sup>.

El estudio CHAS se realizó en 2159 pacientes con asma en las consultas de Atención Primaria (AP) en España. Se utilizó el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). El 36 % tenía un buen control<sup>14</sup>.

El estudio Measurement of Asthma Control According to Global Initiative for Asthma

Guidelines: a Comparison with the Asthma Control Questionnaire (MAGIC) utilizó el cuestionario ACQ en consultas de AP de España en 1343 pacientes, y encontró solo un 13 % totalmente controlado<sup>15</sup>.

El estudio ACTIS evaluó la prevalencia de asma no controlada mediante el ACT en la práctica clínica habitual en España. Se observó mal control del asma en el 75,6 % de los pacientes que acudían por empeoramiento de los síntomas y en el 23,4 % de los que venían a renovar las recetas. El control del asma, en general, fue del 55,2 % medido por el cuestionario ACT<sup>16</sup>.

Tal vez el estudio más importante realizado sobre el control del asma sea Asthma Control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE). Se realizaron encuestas a través de redes sociales a 8000 asmáticos de 11 países europeos. Aunque el 80 % consideró que su asma estaba controlada, solo el 20 % tenía controlado el asma según los criterios de la Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>17</sup>.

En el estudio Paquete mínimo para el asma: abordaje desde Atención Primaria (PAMA), el grado de control se registró mediante el ACT y según la GINA. Utilizando el primer test, se obtuvo una puntuación superior o igual a 20 (es decir, un buen control) en el 69,3 % de los pacientes; y al realizar la clasificación según la GINA, un 70,1 % de los pacientes tenía buen control<sup>18</sup>.

En el estudio Asthma Control and Quality of Life in a Real-Life Setting: a Cross-Sectional Study of Adult Asthma Patients in Japan

(ACQUIRE-2), publicado en 2018, se analizó a 1175 pacientes, de los cuales el 35 % presentaba un buen control<sup>19</sup>.

Finalmente, en EE. UU. se ha publicado en el 2019 un estudio en pacientes que utilizaban corticoides inhalados junto con broncodilatadores de larga duración en el cual se ha comunicado un mal control en el 18 % de los pacientes (ACT <15)<sup>20</sup>.

### SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ASMA EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

El seguimiento del asma debe ser longitudinal, multidisciplinar y personalizado en función del perfil del paciente. Se organizará en forma de programa de revisión estructurado que incluya los contenidos y actividades relacionados en la tabla 2.

La periodicidad de las visitas se establecerá atendiendo a la gravedad de la enfermedad: inicialmente, se pueden organizar visitas

**Tabla 2. Contenidos del seguimiento del paciente con asma.**

Valoración clínica:

- Valoración del control: cuestionarios y otras herramientas: Para objetivar el grado de control del asma se usarán los cuestionarios CAN, para edad pediátrica, y el ACT para adultos
- *Peak-flow*
- Espirometría forzada con prueba broncodilatadora
- Revisar la adhesión al tratamiento (TAI)

Educación sanitaria:

- Consejo sobre ejercicio físico.
- Medidas de control ambiental y reconocimiento de desencadenantes
- Intervención antitabaco
- Adhesión al tratamiento (TAI)
- Comprobación de la técnica inhalatoria
- Refuerzo del plan de autocuidado

Ajuste del tratamiento farmacológico

Plan de autocuidados y seguimiento personalizado por escrito

*Realizada por Miguel Domínguez Santaella.*

*ACT: Asthma Control Test; CAN: control del asma en niños; TAI: test de adhesión a los inhaladores.*

con periodicidad trimestral en pacientes con medicación hasta conseguir los objetivos de control; posteriormente, se irán espaciando, dependiendo de la gravedad, el grado de control del asma y la estacionalidad de los síntomas. Es aconsejable al menos una visita anual en pacientes con asma leve controlada. Se dará de alta a aquellos pacientes con diagnóstico de asma y que han permanecido asintomáticos, con función pulmonar normal y sin tratamiento de fondo al menos durante dos años<sup>21</sup>.

El nivel de control nos viene a indicar la adecuación del tratamiento: algunos pacientes pueden mostrar un buen control de los síntomas y de la función pulmonar y, a la vez, tener exacerbaciones frecuentes, mientras que otros presentan más síntomas y pocas exacerbaciones<sup>2</sup>.

Es fundamental la coordinación entre niveles asistenciales. Los pacientes valorados por el nivel hospitalario serán remitidos a AP para su seguimiento una vez se solucione el motivo de la interconsulta, garantizando la transmisión de información entre los diferentes ámbitos de atención mediante un procedimiento estandarizado para la comunicación al alta<sup>22</sup>.

Las principales herramientas de control clínico del asma en la consulta de AP son los cuestionarios sistematizados de síntomas como el ACT y los medidores del flujo espiratorio máximo (FEM) o *peak-flow*.

**Los medidores de FEM** determinan la velocidad máxima que alcanza el aire durante la espiración forzada. Precisan de una buena colaboración por parte del paciente y son muy dependientes del esfuerzo. El FEM es más utilizado para el seguimiento de pacientes que para el diagnóstico, aunque se puede emplear como herramienta de diagnóstico cuando no ha sido posible

realizarlo mediante espirometría con prueba broncodilatadora.

Una variación diurna del FEM del 20 % es demostrativa de variabilidad, y la magnitud de esta es proporcional a la gravedad de la enfermedad. En cada medición (mañana y noche) deben realizarse tres determinaciones tomando como válida la más alta. Se considera positivo para el diagnóstico de asma demostrar variabilidad durante tres días de una semana en un registro de al menos dos semanas. Por otra parte, en presencia de síntomas asmáticos, un incremento de 60 l/min tras la administración de un broncodilatador sugiere un diagnóstico de asma. Aunque de fácil acceso, en la práctica clínica real se utilizan poco en AP<sup>23</sup>.

Las principales indicaciones del FEM relacionadas con el control habitual del asma incluyen la valoración de la respuesta al tratamiento y el autocontrol del asma. Otras indicaciones se detallan en la tabla 3.

Otras herramientas útiles en el seguimiento del paciente con asma son:

- **Función pulmonar.** Además del control clínico, es importante evaluar la función pulmonar mediante espirometría forzada o FEM. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo es capaz de ajustarse con mayor precisión el control actual y también aporta datos para valorar el riesgo de exacerbaciones. Es una buena medida para cuantificar la pérdida progresiva no reversible de función pulmonar. Las pruebas de función pulmonar de seguimiento se realizarán según la gravedad y el grado de control.
- Aunque no es una herramienta disponible en AP, la determinación de marcadores no invasivos de actividad inflamatoria como el **óxido nítrico exhalado** en la medición del control del

**Tabla 3. Indicaciones del flujo espirado máximo en el seguimiento del asma.**

Indicaciones relacionadas con el control:

- Valoración de la respuesta al tratamiento
- Autocontrol del asma: detección de descensos en el flujo espirado máximo que alerten sobre un rápido empeoramiento del asma, lo que permitirá la modificación rápida del tratamiento antes de que esto ocurra

Especialmente indicado en casos de:

- Asma muy inestable
- Pacientes con dificultad para identificar sus síntomas
- Estaciones de polinización si el asma está relacionada con esta

Indicaciones en caso de reagudización:

- Valoración de la gravedad del ataque asmático
- Valoración de la respuesta al tratamiento
- Valoración objetiva de la necesidad de hospitalización
- Valoración de la probabilidad de sufrir una recaída tras superar el ataque agudo

*Realizada por Miguel Domínguez Santaella.*

asma es útil en determinados grupos de pacientes.

- La **eosinofilia en esputo** no es tampoco una herramienta disponible en AP.

## Ajuste del tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se desarrolla en el capítulo 5 de esta guía. Los fármacos para el asma se clasifican en fármacos de control o mantenimiento y de rescate. En pautas tradicionales, los primeros deben utilizarse a diario y por períodos prolongados e incluyen a los glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada, tiotropio, anticuerpos monoclonales y teofilina. Los medicamentos de rescate se utilizan a demanda; son de elección los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (salbutamol o terbutalina) y, en ocasiones, los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio, en agudizaciones o contra-indicación de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta). También existe la terapia

MART (tratamiento de rescate y mantenimiento en un solo dispositivo de inhalación), donde se utiliza la combinación de corticoides inhalados y  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada tanto como tratamiento controlador como de rescate.

## TEST DE ADHESIÓN A LOS INHALADORES<sup>24</sup>

El test de adhesión a los inhaladores (TAI) es un nuevo cuestionario dirigido a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica que permite identificar a los pacientes con baja adhesión, establecer la intensidad de la adhesión (en buena, intermedia o mala) y orientar sobre el tipo o patrón de incumplimiento del paciente (errático, deliberado o inconsciente).

El TAI (tabla 4) está formado por dos cuestionarios complementarios que se pueden utilizar independientemente en función de las necesidades asistenciales: el TAI de 10 ítems, que permite identificar al paciente con poca adhesión y su intensidad, y el TAI

**Tabla 4. Test de adhesión a los inhaladores (TAI).**

TAI de 10 ítems. Medición de la adhesión y su intensidad

1. En los últimos 7 días, ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales?					Puntos
1. Todas	2. Más de la mitad	3. Aproximadamente la mitad	4. Menos de la mitad	5. Ninguna	
<b>2. Se olvida de tomar los inhaladores:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral:</b>					
1. Siempre	2. Casi siempre	3. A veces	4. Casi nunca	5. Nunca	
<b>10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos:</b>					
TAI de 12 ítems. Orientación del patrón de incumplimiento					
Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12)					
<b>11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió?</b>					
1. No		2. Sí			
<b>12. Se olvida de tomar los inhaladores:</b>					
1. Con errores críticos			2. Sin errores críticos o correcta		

Modificado de Plaza V et al.<sup>24</sup> por Leovigildo Ginel Mendoza.

de 12 ítems, que ayuda a orientar sobre el tipo o patrón de incumplimiento.

EL TAI 10 está formado por 10 preguntas que debe autocumplimentar el paciente. El rango de puntuación de cada pregunta oscila entre: 1, peor cumplimiento, y 5, mejor cumplimiento. La puntuación de los 10 ítems proporciona una puntuación total que oscila entre 10 y 50.

EL TAI 12 está formado por las 10 preguntas anteriores más otras dos preguntas dirigidas al profesional sanitario que atiende al paciente y puntúan con 1 o 2 puntos (mal o buen conocimiento de la pauta o técnica de inhalación).

Si el profesional sanitario desea solo valorar la adhesión y su intensidad, utilizará el TAI de 10 ítems. En el caso de que además quiera valorar el tipo de incumplimiento, podrá utilizar el TAI de 12 ítems.

El tipo o patrón de incumplimiento se valorará de la siguiente forma: los ítems del 1 al 5 valoran el incumplimiento «errático» (puntuación entre 5 y 25). Los ítems del 6 al 10 valoran el incumplimiento «deliberado» (puntuación entre 5 y 25) y los ítems 11 y 12 valoran el incumplimiento «inconsciente» (puntuación entre 2 y 4).

### **ASTHMA CONTROL TEST Y EVIDENCIAS**

El ACT es un cuestionario autoadministrado validado<sup>25,26</sup> para valorar el control del asma que se ha demostrado el más útil comparado con otros<sup>27,28</sup> utilizados en la práctica clínica diaria.

El cuestionario cuenta con una versión para adultos y otra para niños<sup>29</sup> (<http://www.asthmacontrol.com>) también validada.

El cuestionario consta de cinco preguntas (tabla 5). Los cinco ítems del cuestionario ACT cubren las cuatro semanas previas a la visita e incluyen una evaluación de la cantidad de días de trabajo perdidos o días escolares perdidos, frecuencia de disnea, necesidad de medicamentos de rescate, despertares nocturnos y autopercepción del control del asma<sup>30</sup>. Cada respuesta corresponde a una puntuación numérica; estas puntuaciones se suman para llegar a la puntuación total del ACT.

Puntuaciones en el ACT de 20 o más se traducen en que el asma está bien controlada; 16 a 19, que no está bien controlada; y 15 o menos, que está mal controlada<sup>31</sup>. Sobre la base de estas categorizaciones, se pueden hacer recomendaciones para intensificar o disminuir el tratamiento del asma<sup>2</sup>.

El ACT puede ayudar a superar algunos de los problemas relacionados con la percepción de los síntomas en el asma, especialmente la subjetividad en la percepción de los síntomas.

En resumen, el ACT ha demostrado ser confiable, válido y sensible a los cambios en el control del asma a lo largo del tiempo. La revisión del cuestionario junto con el paciente y sus familias también ayuda a los médicos a fomentar una asociación terapéutica y comprometerlos en el auto-manejo del asma<sup>32</sup>.

**Tabla 5. Asthma Control Test (ACT).**

ACT. Esta prueba sirve para valorar el control del asma. Señale el valor de cada respuesta y sume los 5 valores

1. En las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo en la escuela o en la casa?					Puntos
1. Siempre	2. Casi siempre	3. Algunas veces	4. Pocas veces	5. Nunca	
2. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?					
1. Más de 1 al día	2. 1 vez al día	3. De 3 a 6 veces por semana	4. 1 o 2 veces por semana	5. Nunca	
3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (pitos, tos, falta de aire o presión en el pecho) le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana?					
1. 4 noches o más por semana	2. De 2 a 3 noches por semana	3. De 3 a 6 veces por semana	4. 1 vez por semana	5. Nunca	
4. En las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado el inhalador de rescate?					
1. 3 veces o más al día	2. 1 o 2 veces al día	3. 2 o 3 veces por semana	4. 1 vez por semana o menos	5. Nunca	
5. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?					
1. Nada controlada	2. Mal controlada	3. Algo controlada	4. Bien controlada	5. Totalmente controlada	

**TOTAL**

*Modificada de Vega et al.<sup>26</sup> por Leovigildo Ginel Mendoza.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Citado el 20 de enero de 2020.
3. Barnes PJ. Achieving asthma control. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(Suppl 4):S5-9.
4. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006;100:1139-51.
5. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(Suppl 1):4S-12.
6. Menzies-Gow A, Chiu G. Perceptions of asthma control in the United Kingdom: a cross-sectional study comparing patient and healthcare professionals' perceptions of asthma control with validated ACT scores. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:1-7.

7. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1360-7.
8. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
9. Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth S-E, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
10. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med* 2007;101:919-24.
11. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1454-61.
12. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008;31:320-5.
13. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009;18:105-12.
14. González Barcala FJ, De la Fuente-Cid R, Álvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factores asociados con el control del asma en pacientes de atención primaria en España: el estudio CHAS. *Arch Bronconeumol* 2010;46:358-63.
15. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res* 2012;13:50.
16. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). *Aten Primaria* 2017;49:586-92.
17. Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Npj Prim Care Respir Med* 2014;24:1-10.
18. Lamarca Fornell L. Paquete mínimo para el asma: abordaje desde atención primaria. [Tesis doctoral]. Barcelona; 2017.
19. Adachi M, Hozawa S, Nishikawa M, Yoshida A, Jinnai T, Tamura G. Asthma control and quality of life in a real-life setting: a cross-sectional study of adult asthma patients in Japan (ACQUIRE-2). *J Asthma* 2019;56:1016-25.
20. Davis J, Trudo F, Siddall J, Small M. Burden of asthma among patients adherent to ICS/LABA: a real-world study. *J Asthma* 2019;56:332-40.
21. García Polo C (coord.). ASMA: Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2012.
22. Blanco Aparicio M, Delgado Romero J, Molina París J, Tomás Gómez J, Gómez Ruiz F, Álvarez Gutiérrez F, et al. Referral Criteria for Asthma: Consensus Document. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:422-30.
23. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1320-5.
24. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, De Llano

- LP, et al. Validation of the «Test of the Adherence to Inhalers» (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:142-52.
25. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
26. Vega JM, Badía X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish Version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma* 2007;44:867-72.
27. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:695-703.
28. Schuler M, Faller H, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. *J Asthma* 2016;53:438-45.
29. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:54-63.
30. Thorsteinsdottir B, Volcheck GW, Madsen BE, Patel AM, Li JTC, Lim KG. The ABCs of Asthma Control. *Mayo Clin Proc* 2008;83:814-20.
31. National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007.
32. Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:401-9.

# Capítulo 5. Tratamiento de base del asma en adultos

Coordinador: Xavier Flor Escriche

Autores: Xavier Flor Escriche, Silvia Álvarez Álvarez, María Concepción Astruga Tejerina, Jaime González Rey, Mar Martínez Vázquez, Francisco Javier Plaza Zamora

## FÁRMACOS Y CARACTERÍSTICAS

### Agonistas $\beta_2$ . Agonistas $\beta_2$ de acción corta y de acción prolongada

Se utilizan habitualmente por vía inhalada y poseen una acción rápida, broncodilatadora, que actúa sobre los receptores  $\beta_2$  de las vías aéreas. Los agonistas  $\beta_2$  no ejercen su acción sobre los eosinófilos ni los macrófagos, por lo que no pueden eliminar la hiperreactividad bronquial ni alterar la respuesta inflamatoria tardía a los alérgenos. Las reacciones adversas más frecuentes son temblor de manos, taquicardia, palpitaciones, cefalea, nerviosismo y vómitos<sup>1</sup>.

Dependiendo de la duración del efecto del agonista distinguimos entre los  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA) y prolongada (LABA) (tabla 1).

Los SABA por vía inhalada son el tratamiento de elección en las crisis, en las exacerbaciones asmáticas, y se usan como profilaxis entre otros tratamientos en el asma inducida por el ejercicio (AIE). Un aumento de la necesidad de uso de

los SABA es indicativo de un mal control y de la necesidad de una revisión del tratamiento (por falta de adhesión al tratamiento antiinflamatorio, mala técnica en el manejo de dispositivos de inhalación, falta de tratamiento antiinflamatorio o necesidad de intensificar la terapia antiinflamatoria)<sup>3</sup>. Aunque se deban manejar solamente como rescate o alivio, existe una sobreexposición a los SABA, con ausencia de tratamiento antiinflamatorio con una mortalidad por asma directamente asociada<sup>4</sup>. La guía de manejo de asma del Reino Unido indica que el uso de más de dos envases de SABA al año es un marcador potencial de mal control del asma y puede predecir un riesgo futuro de exacerbación y muerte por asma<sup>5</sup>. Además, cuando se prescriben más de tres SABA al año, el riesgo de hospitalizaciones se ve incrementado<sup>6</sup>.

La Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019 y el algoritmo propuesto por nosotros recomienda utilizar los LABA junto con los corticoides inhalados en el tratamiento del asma en todas sus fases: desde el asma leve, en función de los síntomas, hasta el asma mal controlada<sup>7</sup>. Es preciso prescribirlos siempre con un antiinflamatorio asociado<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Inicio y duración de acción de los  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA) y prolongada (LABA).**

$\beta_2$ adrenérgico	Cantidad por dosis		Tiempo del efecto	
	Cartucho presurizado	Polvo seco	Inicio de la acción	Duración del efecto
<b>SABA</b>				
Salbutamol	100 $\mu$ g	100 $\mu$ g	5-15 min	180-360 min
Terbutalina		500 $\mu$ g	5-15 min	180-360 min
<b>LABA</b>				
Formoterol		4,5-6-9-12 $\mu$ g	5-10 min	720 min
Salmeterol	25 $\mu$ g	50 $\mu$ g	10-20 min	720 min
Vilanterol		25 $\mu$ g	5-15 min	1440 min

*Modificada de Plaza<sup>2</sup>.*

## Glucocorticoides

El uso de los glucocorticoides inhalados (GCI) ha contribuido a reducir la morbilidad y mortalidad por asma<sup>8</sup>. La GINA de 2019 recomienda que todos los adultos y adolescentes con asma reciban un tratamiento controlador que contenga GCI para disminuir su riesgo de presentar exacerbaciones graves y para controlar sus síntomas<sup>9</sup>. Los GCI mejoran la calidad de vida y permiten que muchos pacientes lleven una vida normal, mejoren la función pulmonar, reduzcan la frecuencia de las exacerbaciones y puedan prevenir cambios irreversibles en las vías respiratorias con el uso a largo plazo<sup>8,9</sup>.

Los GCI se introdujeron inicialmente para reducir la dosis de glucocorticoides (GC) orales en pacientes con asma grave, y muchos estudios han demostrado que en la gran mayoría de los pacientes se consigue. Solo alrededor del 1 % de los pacientes asmáticos requieren hoy en día tratamiento de mantenimiento con GC orales para el control del asma (asmáticos «dependientes de esteroides»), pero todavía se siguen necesitando ciclos cortos de GC orales para tratar las exacerbaciones del asma<sup>8</sup>.

El principal efecto antiinflamatorio de los GCI se basa en la inhibición de la transcripción genética de numerosos genes que codifican proteínas proinflamatorias<sup>10</sup> y en el aumento de la transcripción de mediadores antiinflamatorios.

Además de la respuesta inmunitaria humoral, los GC tienen importantes efectos en la respuesta celular. Disminuyen la supervivencia de eosinófilos y reducen de forma significativa las células dendríticas (presentadoras de antígenos), lo cual contribuye al efecto antiinflamatorio que se observa en las enfermedades alérgicas. Los GC también inhiben la exudación de plasma y la secreción mucosa glandular, además de disminuir la presencia de otras células como los linfocitos o los basófilos, especialmente cuando se utilizan durante largos períodos o en dosis elevadas<sup>11</sup>.

Todos ejercen sus efectos farmacológicos a través de un mecanismo complejo, de modo que para establecer algunas de sus diferencias se han de revisar los perfiles de estructura y farmacocinética que expliquen las variaciones en eficacia y en efectos adversos<sup>10</sup>.

De este modo, el GCI ideal sería el de mayor biodisponibilidad pulmonar, con activa-

ción en la vía aérea, insignificante o nula biodisponibilidad oral, elevada unión a proteínas plasmáticas, un rápido aclaramiento sistémico y un alto mantenimiento pulmonar que permitiera una única dosificación al día, lo que podría facilitar la adhesión terapéutica.

Las características **estructurales** moleculares que aumentan la afinidad y selectividad de unión al receptor de GC impulsan la actividad antiinflamatoria tópica. Además, estas modificaciones estructurales también dan lugar a cambios fisicoquímicos y farmacocinéticos que pueden mejorar la orientación hacia las vías respiratorias y reducir la exposición sistémica. Como consecuencia, la potencia (respuesta fisiológica o farmacológica de un medicamento a una concentración conocida de un fármaco<sup>10</sup>) y el índice terapéutico (dosis que produce la supresión de cortisol dividida por la dosis terapéutica<sup>12</sup>), es decir, la relación entre actividad pulmonar y actividad sistémica<sup>13</sup>, pueden correlacionarse. Sin embargo, esta consideración no se refleja en las pautas de tratamiento del asma que clasifican las formulaciones de GCI como dosis baja, media y alta, e incorporan un enfoque de equivalencia de dosis simple donde no se considera que la potencia afecte al índice terapéutico<sup>12</sup>. Daley-Yates analiza la relación entre la potencia de los GCI y el índice terapéutico y concluye que una potencia más alta puede mejorar potencialmente el índice terapéutico, por lo que propone un método para establecer las diferencias entre GCI que incorpore principios farmacológicos.

A continuación, se presenta la comparabilidad clínica estimada de los corticoides (tabla 2), según estudios disponibles y la información del producto en función de dosis bajas, medias y altas propuesta por la GINA de 2019<sup>9</sup> y, seguidamente, su cla-

sificación según sus características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas (tabla 3)<sup>12</sup>.

Existen efectos secundarios locales de los GCI, incluyendo el aumento de la candidiasis oral y la disfonía, pero estos rara vez son un problema importante. Los efectos secundarios sistémicos, que surgen en gran medida de la absorción de los GCI, no son un problema en los pacientes tratados con las dosis habitualmente requeridas, pero pueden convertirse en un problema en los pacientes con asma grave que requieren dosis mayores para el control del asma<sup>8</sup> (tabla 4).

### Combinación de corticoide inhalado y agonista $\beta_2$ adrenérgico

La adición de LABA en forma de inhaladores combinados en dosis fija mejora el control del asma en mayor medida que el aumento de la dosis de GCI, y este se ha convertido en el enfoque estándar para controlar a los pacientes con asma moderada a grave<sup>8</sup>.

### Inhibidores de los receptores muscarínicos o anticolinérgicos

La actividad parasimpática aumenta en pacientes con asma<sup>15</sup>. La acetilcolina es el neurotransmisor parasimpático predominante en las vías aéreas y desempeña un papel clave en la fisiopatología de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, como el asma, a través de la contracción bronquial del músculo liso y la secreción de moco. La evidencia preclínica respalda un papel adicional en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias. La acetilcolina se une a los receptores muscarínicos, haciendo de estos receptores un objetivo atractivo para el tratamiento del asma<sup>16</sup>.

**Tabla 2. Comparabilidad clínica estimada de los corticoides según los estudios disponibles y la información del producto de los corticoides.**

Corticoide inhalado	Adultos y adolescentes		
	Baja	Intermedia	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoato de fluticasona (DPI)	100	NA	200
Propionato de fluticasona (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoato de mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetónido de triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000
Corticoide inhalado	Niños de 6 a 11 años		
	Baja	Intermedia	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	100-200	>200-400	>400
Dipropionato de beclometasona (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonida (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (nébulas)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonida	80	>80-160	>160
Furoato de fluticasona (DPI)	NA	NA	NA
Propionato de fluticasona (DPI)	100-200	>200-400	>400
Propionato de fluticasona (HFA)	100-200	>200-500	>500
Furoato de mometasona	110	≥220-<440	≥440
Acetónido de triamcinolona	400-800	>800-1200	>1200

Adaptada de la Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>9</sup>.

Las dosis están en microgramos.

CFC: propelente de clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: propelente de hidrofluoroalcano; NA: no aplicable.

Los receptores  $M_1$  se expresan en las células epiteliales y en los ganglios y regulan la secreción de electrolitos y agua; asimismo, ayudan a la neurotransmisión parasimpática, respectivamente. Los receptores  $M_2$  se expresan en el músculo liso de las vías respiratorias y en las neuronas parasimpáticas y tienen un papel muy limitado

en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Sin embargo, los receptores  $M_2$  actúan como autorreceptores en las neuronas parasimpáticas para limitar la liberación de acetilcolina, lo que limita la broncoconstricción inducida por el reflejo vagal y la secreción de moco. Los receptores  $M_3$  son el subtipo de receptor primario

**Tabla 3. Características fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas.**

Corticoide/ forma de dosis	Afinidad relativa de unión al receptor de glucocorticoides	Lipofilia (log P)	Solubilidad acuosa ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	PPB (%)	Vss l	CL $\text{lh}^{-1}$	F (%)
Furoato de fluticasona/DPI	2989	4,17	0,03	99,7	608	65	15 <sup>DPI</sup> 1 <sup>oral</sup>
Furoato de mometasona/DPI	2100	4,73	<0,1	99,5	332	54	11 <sup>DPI</sup> 1 <sup>oral</sup>
Propionato de fluticasona/DPI	1775	3,89	0,14	99,3	318	69	16 <sup>DPI</sup> 1 <sup>oral</sup>
Dipropionato de beclometasona*/ MDI	53 (1345)	4,59 (3,27)	0,13 (15,5)	95,9	424	120	62 <sup>CFC</sup> 82 <sup>HFA</sup> 41 <sup>oral</sup>
Ciclesonida*/MDI	12 (1200)	3,2 (3,0)	<0,1 (7)	98,7	396	228	63 <sup>HFA</sup> 1 <sup>oral</sup>
DPI de budesonida	935	2,32	16	91,4	180	84	39 <sup>DPI</sup> 11 <sup>oral</sup>
Acetónido de triamcinolona/ MDI	233	1,85	21	73,2	103	37	25 <sup>CFC</sup> 23 <sup>oral</sup>
Flunisolida/MDI	190	1,36	140	61,2	96	58	33 <sup>CFC</sup> 70 <sup>HFA</sup> 20 <sup>oral</sup>
<b>Prednisolona oral</b>	12	1,65	223	57,6	93	37	82 <sup>oral</sup>

Adaptado de Daley-Yates<sup>12</sup>.

\* Para el dipropionato de beclometasona y la ciclesonida, los valores entre paréntesis son para los metabolitos activos: monopropionato de beclometasona 17 y ciclesonida de desisobutirilo.

La afinidad de unión al receptor de glucocorticoides es relativa a la dexametasona, donde la afinidad de dexametasona es igual a 100. Los valores de log P se definen como el log 10 del coeficiente de partición octanol/agua.

CFC: propelente de clorofluorocarbono; CL: aclaramiento plasmático; DPI: inhalador de polvo seco; F: biodisponibilidad absoluta determinada en sujetos sanos; HFA: propelente hidrofluoroalcano; MDI: inhalador de dosis medida; PPB: unión a proteínas plasmáticas; Vss: volumen de distribución en estado estacionario.

para la contracción del músculo liso bronquial, y se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias y las glándulas submucosas.

Los anticolinérgicos son inhibidores competitivos reversibles de los receptores  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ , y se ha demostrado que tienen una afinidad de unión similar para todos los subtipos de receptores muscarínicos. Lo que varía es el tiempo que se mantienen unidos a los receptores muscarínicos; esto

determina la duración de la acción de cada fármaco, diferenciándolos en antagonistas muscarínicos de acción corta y de acción prolongada.

Solo dos anticolinérgicos se han aprobado para su uso en el asma: bromuro de ipratropio y tiotropio. El **ipratropio** es un anticolinérgico no selectivo de los receptores muscarínicos de acción corta que la GINA de 2019 recomienda para su uso en el tratamiento de la obstrucción reversible

**Tabla 4. Efectos adversos más frecuentes de los glucocorticoides inhalados.**

Locales	Sistémicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidiasis orofaríngea</li> <li>• Disfonía</li> <li>• Faringitis</li> <li>• Tos refleja</li> <li>• Dermatitis peribucal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresión adrenal</li> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Reducción de la velocidad de crecimiento en niños</li> <li>• Lesiones dérmicas</li> <li>• Cataratas y glaucoma</li> </ul>

*Adaptado de López-Viña<sup>14</sup>.*

de las vías aéreas en las exacerbaciones graves de asma en combinación con agonistas  $\beta_2$  y como alternativa al tratamiento con SABA para el alivio de los síntomas del asma, aunque con un inicio más lento de acción<sup>9</sup>. El **tiotropio** es el único anticolinérgico de acción prolongada aprobado para su uso en el asma como terapia adicional a un GCI y un LABA. Está aprobado como tratamiento adicional para el asma en edades de 6 años en adelante<sup>9</sup>.

Hay datos clínicos limitados para explicar el papel de los anticolinérgicos en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias en pacientes con asma<sup>17</sup>. Los pacientes con asma grave han mostrado mejoría de los síntomas y función pulmonar con la adición de tiotropio al GCI, lo que sugiere un papel en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias.

Los anticolinérgicos son bien tolerados, con efectos secundarios leves y poco frecuentes<sup>15</sup>. Según el ensayo clínico **UniTinA-asthma**<sup>®</sup>, que investigó el uso del tiotropio con el sistema *soft mist inhaler* en más de 6000 pacientes con asma que permanecieron sintomáticos a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento con GCI (con o sin otros tratamientos adicionales), los efectos secundarios típicamente asociados con los fármacos anticolinérgicos, como la sequedad bucal y la reten-

ción urinaria, fueron poco frecuentes o no se informaron en niños, adolescentes o adultos<sup>18</sup>. Datos similares se obtuvieron en poblaciones afroamericanas y japonesas, así como en pacientes de edad avanzada, lo que contribuyó a la acumulación de evidencia sobre la seguridad y tolerabilidad del tiotropio en amplias poblaciones étnicas y de edad<sup>19</sup>.

### Anticolinérgicos y agonistas $\beta_2$ adrenérgicos

El uso concomitante de anticolinérgicos con agonistas  $\beta_2$  puede mejorar la broncodilatación inducida por agonistas  $\beta_2$  a través de procesos intracelulares<sup>20</sup>. Se ha demostrado que la terapia combinada de ipratropio y salbutamol prolonga la duración de la acción del efecto broncodilatador. La terapia combinada de LABA y anticolinérgica también puede mitigar las variaciones diarias en la actividad simpática y parasimpática.

### Antagonistas de los receptores de leucotrienos

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT)<sup>21</sup> son útiles para el tratamiento a largo plazo de pacientes con asma complicados por rinitis alérgica o

AIE. Los ARLT disponibles actualmente son hidrato de pranlukast, zafirlukast y montelukast. Tienen una acción broncodilatadora e inhiben la inflamación de las vías respiratorias, lo que da lugar a una mejora significativa de los síntomas del asma, la función respiratoria, la frecuencia de inhalación del agonista  $\beta_2$  inhalado, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad de las vías respiratorias, la dosis de GCI, las exacerbaciones del asma y calidad de vida de los pacientes.

Los ARLT por sí solos son menos efectivos en comparación con los GCI.

Los cisteinil leucotrienos<sup>22</sup> se producen en eosinófilos, basófilos, mastocitos, macrófagos y células dendríticas mieloides. Tres ligandos diferentes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>) surgen de un solo evento sintético intracelular por sucesivas conversiones enzimáticas. Estudios *in vivo*<sup>23</sup> evidenciaron que los cisteinil leucotrienos son generados por sujetos con exacerbaciones agudas del asma. Asimismo, las personas con asma inducida por ácido acetilsalicílico<sup>24</sup> tienen niveles basales especialmente altos de LTE<sub>4</sub> urinario y un marcado incremento adicional en estos niveles en respuesta a la reacción con el ácido acetilsalicílico. Múltiples estudios apoyan el concepto de que LTE<sub>4</sub> actúa a través de uno o más receptores distintos de los responsables de las acciones de LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> y sugieren que la expresión o función del receptor LTE<sub>4</sub> puede regularse selectivamente en el asma, expresando una mejora de la capacidad de respuesta pulmonar.

Cuando se estimó por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y los síntomas, el montelukast mejoró significativamente el control del asma durante un período de tratamiento de 12 semanas<sup>25</sup>. Con respecto al AIE, a diferencia del salmete-

rol, el montelukast mostró un efecto broncoprotector sostenido durante las ocho semanas del estudio<sup>26</sup>. Además, en comparación con el placebo, el montelukast proporcionó una protección significativa contra el AIE durante un período de 12 semanas y sin tolerancia a la medicación ni un empeoramiento de la función pulmonar después de la interrupción del tratamiento<sup>27</sup>. Además, son útiles empleados concomitantemente con un GCI en pacientes con asma que no pueden controlarse completamente con una dosis media de un GCI, porque la administración adicional de ARLT es tan efectiva como una dosis alta de un GCI<sup>28</sup>.

Hay estudios que evidencian la equivalencia de ARLT más GCI frente a LABA agregado a GCI en los controles de asma en pacientes que no han usado previamente corticoides<sup>28</sup>. Sin embargo, el control clínico con la combinación ARLT más GCI frente a LABA más GCI es peor en aquellos pacientes que previamente estaban tratados en monoterapia con GCI, pero es casi equivalente en la prevención de exacerbaciones<sup>29,30</sup>.

La eficacia generalmente se debe evaluar 2-4 semanas después del inicio del tratamiento.

También se ha investigado la posible utilidad de los ARLT para el alivio del **asma aguda**<sup>31</sup>.

En general, los ARLT son útiles para el tratamiento a largo plazo de pacientes con asma complicada por rinitis alérgica, AIE y asma inducida por ácido acetilsalicílico.

En cuanto a los efectos secundarios, no se ha llegado a ninguna conclusión sobre si un ARLT puede causar directamente el inicio de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis<sup>32</sup>.

## Tratamientos biológicos en el asma bronquial

### Anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E

El anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E **omalizumab** fue el primer tratamiento biológico aprobado para el tratamiento del asma alérgica no eosinofílica<sup>33</sup>. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con omalizumab. Está actualmente aprobado en pacientes >6 años<sup>9</sup>, como tratamiento adicional, con asma grave no controlada alérgica, con sensibilización a alérgenos perennes, exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida, con valores de inmunoglobulina E (IgE) en sangre comprendidos entre 30 y 1500 UI/ml, a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento ajustado a su nivel de gravedad<sup>34</sup>. Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad<sup>35</sup> y demuestra un efecto beneficioso en la remodelación de las vías respiratorias en pacientes asmáticos. Se administra mediante inyección subcutánea cada 2-4 semanas, con dosis basadas en el peso y la IgE sérica.

En caso de decidir la suspensión del tratamiento con omalizumab tras un período prolongado de tratamiento, se deberá monitorizar estrechamente el control del asma, ya que es más frecuente observar un empeoramiento en los pacientes en los que se suspende el omalizumab que en los que continúan con dicho fármaco.

Los criterios de **elegibilidad** incluyen:

- Sensibilización a los alérgenos inhalados en las pruebas de punción cutánea o IgE específica.
- IgE sérica total y peso corporal dentro del rango de dosificación local.
- Un número elevado de exacerbaciones en el último año a pesar del tratamiento.

Los **ensayos clínicos aleatorizados** (ECA) han demostrado una disminución del 34 % en exacerbaciones graves<sup>36</sup>, pero sin diferencia significativa en los síntomas o la calidad de vida. En estudios abiertos en pacientes con asma alérgica grave y  $\geq 1$  exacerbación grave en los últimos 12 meses hubo una reducción del 50-65 % en la tasa de exacerbación<sup>37,38</sup>, una mejora significativa en la calidad de vida y un 40-50 % de reducción en la dosis de corticoides orales.

Existe una serie de **predictores de buena respuesta** del asma al omalizumab<sup>9</sup>:

- El nivel basal de IgE no predice la probabilidad de respuesta.
- En los ECA: se observó una mayor disminución de las exacerbaciones frente a placebo si los eosinófilos en sangre  $\geq 260/\mu\text{l}$  o la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)  $\geq 20$  ppb, pero en un estudio observacional grande las exacerbaciones se redujeron con eosinófilos en sangre bajos o altos.
- Asma de inicio en la infancia.
- Historia clínica que sugiera síntomas provocados por alérgenos.

Entre los **efectos adversos** más frecuentes están las reacciones en el lugar de inyección, con un porcentaje muy bajo de anafilaxia en aproximadamente el 0,2 % pacientes.

### Anticuerpos monoclonales antiinterleucina 5 o anti-IL-5R

Los anticuerpos monoclonales antiinterleucina (anti-IL) 5 o anti-IL-5R<sup>9</sup> están actualmente aprobados a partir de  $\geq 12$  años (anti-IL-5). Incluyen tres fármacos actualmente:

- **Mepolizumab** (anti-IL-5): 100 mg por inyección s.c. 1 vez cada 4 semanas.

- **Benralizumab** (anti-IL-5 receptor  $\alpha$ ): 30 mg por inyección s.c. cada 4 semanas por 3 dosis y luego cada 8 semanas.
- **Reslizumab** (anti-IL-5), para edades  $\geq 18$  años: 3 mg/kg por infusión i.v. cada 4 semanas.

El mepolizumab y el reslizumab se unen a la interleucina (IL) 5 circulante evitando que esta IL pueda unirse a su receptor en la superficie de los eosinófilos, reduciendo su número, mientras que el benralizumab se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-5 estimulando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos sobre los propios eosinófilos y sus precursores, promoviendo su destrucción por las células *natural killer*, por lo que tiene una marcada acción eosinopénica. Tanto el mepolizumab como el benralizumab, administrados por vía subcutánea, han demostrado ser eficaces también en la reducción del uso de corticoides orales.

Asimismo, el mepolizumab puede mejorar la poliposis nasal<sup>39</sup>.

Los **criterios usados para su elección** generalmente incluyen:

- Más de dos exacerbaciones graves en el último año.
- Eosinófilos en sangre por encima del nivel especificado (por ejemplo:  $\geq 300/\mu\text{l}$ ). A veces, se usa un punto de corte de eosinófilos diferente para los pacientes que toman corticoides orales.

En cuanto a los **resultados de los ECA** en pacientes con asma grave con exacerbaciones en el último año, con diferentes criterios de eosinófilos: anti-IL-5 y anti-IL-5R condujeron a una reducción del 55 % en las exacerbaciones graves y mejoraron la calidad de vida, la función pulmonar y el control de los síntomas<sup>40</sup>. En pacientes que toman corticoides orales, estos pudieron

reducirse en un 50 % con mepolizumab o benralizumab en comparación con placebo.

Dentro de los posibles **predictores de buena respuesta** al asma están:

- Eosinófilos sanguíneos elevados (fuertemente predictivos).
- Mayor número de exacerbaciones graves en el año anterior (muy predictivo).
- Asma de inicio en adultos.
- Poliposis nasal.
- Mantenimiento de corticoides orales en la línea de base.

Los **efectos adversos** más comunes consisten en reacciones en el lugar de inyección; la anafilaxia es muy rara.

### Anticuerpo monoclonal antiinterleucina (anti-IL) 4R

El **anticuerpo monoclonal anti-IL-4R<sup>9</sup>** está actualmente aprobado a partir de los 12 años.

Tenemos dos presentaciones:

- **Dupilumab** (receptor  $\alpha$  anti-IL4):
  - 200 mg o 300 mg por inyección s.c. cada 2 semanas para el asma eosinofílica grave/tipo 2.
  - 300 mg por inyección s.c. cada 2 semanas para el asma grave dependiente de corticoides orales o si hay dermatitis atópica moderada/grave concomitante.

También es posible la autoadministración.

El mecanismo de acción del dupilumab consiste en la unión al receptor  $\alpha$  de la IL-4 bloqueando la señalización de IL-4 e IL-13. El dupilumab también está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave y en caso de poliposis nasal<sup>41,42</sup>.

Los **criterios para su elección** deben incluir:

- Un número elevado de exacerbaciones graves en el último año.
- Biomarcadores de tipo 2 por encima de un nivel especificado (por ejemplo, eosinófilos en sangre  $\geq 300/\mu\text{l}$  y FeNO  $\geq 25$  ppb).
- Requisito de mantenimiento de corticoides orales.

Los **resultados de ECA** en pacientes con asma grave no controlada (*Asthma Control Questionnaire-5*  $\geq 1,5$ ) con al menos una exacerbación en el último año demostraron que los anti-IL-4R condujeron a una reducción del 50 % en las exacerbaciones graves y que mejoraron significativamente la calidad de vida, el control de los síntomas y la función pulmonar. En pacientes con asma grave dependiente de corticoides orales, sin requisitos mínimos de recuento de eosinófilos en sangre o FeNO, el tratamiento con anti-IL-4R redujo la dosis media de corticoides orales en un 50 % frente al placebo<sup>43</sup>.

Los **posibles predictores de buena respuesta** al asma son:

- Eosinófilos en sangre elevados (fuertemente predictivos).
- FeNO elevada.

Entre los **efectos adversos** frecuentes están las reacciones en el lugar de la inyección, así como la eosinofilia en sangre transitoria.

Antes de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales se debe realizar una valoración objetiva del cumplimiento terapéutico<sup>44</sup>. Hay que revisar de manera periódica la respuesta a un ensayo inicial de la terapia seleccionada en cada caso<sup>9</sup>:

- En la actualidad, no hay criterios bien definidos para una buena respuesta, pero se deben revalorar el número de

exacerbaciones, el control de los síntomas, la función pulmonar, los efectos secundarios, la intensidad del tratamiento (incluida la dosis de corticoides orales) y la satisfacción del paciente.

- Si la respuesta no es evidente, se puede considerar extender el ensayo a 6-12 meses.
- Si no hay respuesta, se debe interrumpir dicha terapia biológica y considerar cambiar a una prueba de un tipo diferente, si está disponible y el paciente es elegible.

## Otros fármacos en desarrollo

**Otros fármacos**, como los **anticuerpos anti-IL-13** (tralokinumab), han mostrado eficacia en estudios preliminares en pacientes con niveles de periostina elevados en sangre.

Una nueva clase terapéutica (los **inhibidores del receptor de la prostaglandina D2: fevipirant y timapirant**) aún está esperando estudios confirmatorios.

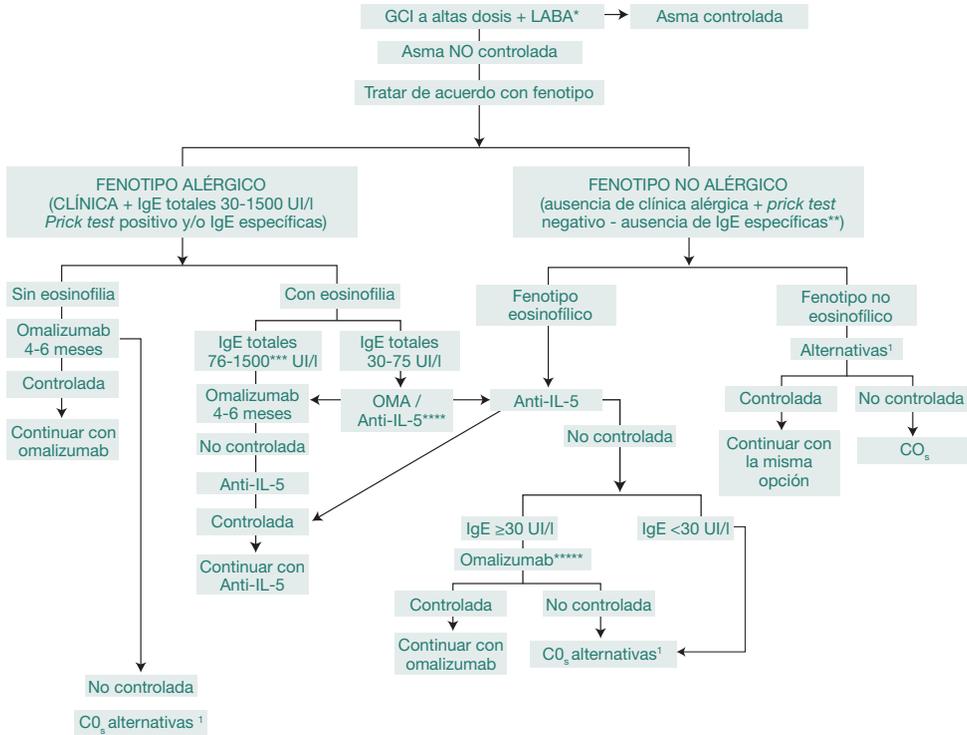
Otro nuevo grupo de fármacos en investigación en el asma grave no controlada es el de los **inhibidores de la linfopoyetina estromal tímica**, tales como el **tezepelumab**.

En las figuras 1 y 2 se describen los tratamientos biológicos en asma grave no controlada.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO Y ESTRATIFICACIÓN DE ESCALONES TERAPÉUTICOS

En este apartado vamos a diferenciar cinco escalones, ya que nos parece que los escalones 5 y 6 de la guía española GEMA 4.4<sup>2</sup>, desde el punto de vista del médico de

Figura 1. Algoritmo terapéutico del asma grave<sup>44</sup>.



<sup>1</sup> Alternativas: incluye la administración de azitromicina, termoplastia o pérdida de peso en función de las características del paciente.

\* Pueden asociarse antileucotrienos o teofilinas.

\*\* Eventualmente, el prick test puede ser positivo por sensibilización alérgica, pero el paciente no debería tener clínica acompañante de alergia.

\*\*\* En caso de presentar el paciente un valor de IgE superior a 1500 UI/l, se aconseja utilizar la dosis máxima de omalizumab prevista en la ficha técnica.

\*\*\*\* Uso indistinto de omalizumab o anti-IL-5 (mepolizumab o reslizumab indistintamente).

\*\*\*\*\* En caso de tratarse de un paciente no alérgico, su administración se consideraría fuera de ficha técnica (uso compasivo).

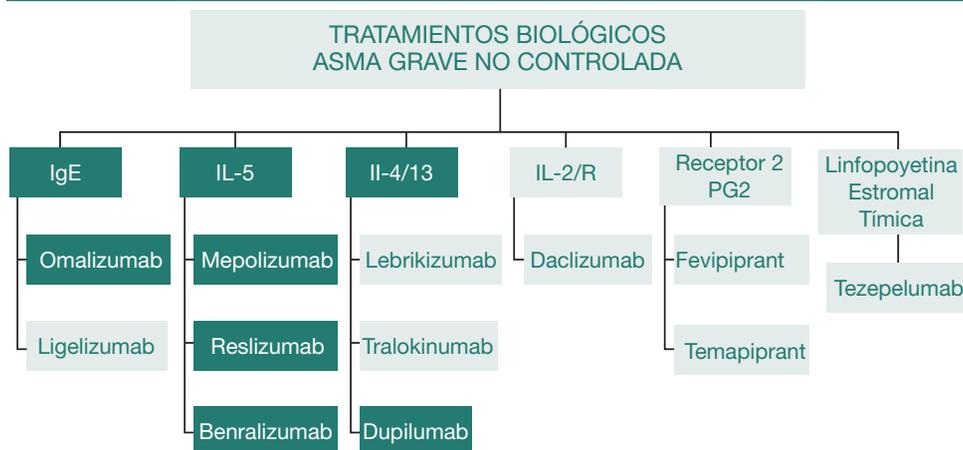
CO: corticoides orales; GCI: glucocorticoides inhalados; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; LABA: adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada; Oma: omalizumab.

Atención Primaria, se pueden agrupar en uno. Una de las novedades que incorporamos, en consonancia con las recomendaciones de la GINA de 2019<sup>9</sup>, son las nuevas pautas de tratamiento en el asma leve (entendiendo la suma de pacientes con asma intermitente y persistente leve). Este estadio es el que abordamos con mayor

frecuencia los profesionales de Atención Primaria<sup>45-48</sup>.

El exceso de SABA aumenta la mortalidad y las visitas a urgencias<sup>49-53</sup>. Sabemos que el control del asma en el mundo no es bueno<sup>54-58</sup>. Por otro lado, tenemos que tener en cuenta que la patogenia del asma se

Figura 2. Tratamientos biológicos en el asma grave no controlada.



IL: interleucina.

basa en la inflamación<sup>59</sup>, y con el SABA no actuamos en ella directamente. En general, los pacientes en estadios leves no son pacientes que habitualmente sigan una pauta de tratamiento continua. La opción de la combinación como tratamiento a demanda nos puede aportar la introducción de un fármaco broncodilatador de efecto rápido y también de un fármaco antiinflamatorio a la vez. En el caso de asmáticos cumplidores, se pueden beneficiar de un mejor control de sus síntomas al realizar el tratamiento pautado<sup>60-63</sup>, ya que el tratamiento a demanda es inferior, aunque sin diferencias en la prevención de agudizaciones. Por todo lo expuesto, hemos cambiado los esquemas de tratamiento en asma leve (escalón 1 y 2) en la línea de otras guías internacionales<sup>9</sup> para intentar adaptarla a nuestra realidad (tabla 5). Hemos de resaltar que el tratamiento no es estable en el tiempo. Si el asma está controlada en 3-6 meses, debemos disminuir el tratamiento descendiendo escalones y, al contrario, aumentarlos en caso de mal control, siempre revisando la técnica y la adhesión al tratamiento.

## Escalón 1

### Tratamiento controlador de elección

**GCI en dosis bajas + formoterol a demanda.** El primer paso consiste en realizar esta combinación de rescate con el objetivo de no recurrir al SABA (salbutamol o terbutalina). El tratamiento está recomendado en pacientes con poca clínica y sin riesgo de exacerbaciones. Se basa en los estudios SYGMA 1<sup>60</sup> y SYGMA 2<sup>61</sup>, en donde se observa que no hay diferencias en cuanto a exacerbaciones en comparación con budesonida de mantenimiento. Hay que tener en cuenta que la combinación a demanda puntuó peor en el control de la sintomatología. Posteriormente, se realizó un estudio en vida real que complementa el proyecto SYGMA, que es el Novel START<sup>62</sup>. En él se comparaba budesonida-formoterol de rescate frente a la budesonida de mantenimiento con SABA de rescate. Se observó que la ratio de exacerbaciones por paciente y año no difería entre la combinación a de-

**Tabla 5. Tratamiento de base en el asma de adultos.**

	Escalón 1 Asma intermitente	Escalón 2 Asma leve	Escalón 3 Asma moderada	Escalón 4 Asma moderada	Escalón 5 Asma grave
Controlador de elección	CI-formoterol a demanda*	CI en dosis bajas diarias + SABA de rescate o CI-formoterol a demanda*	Dosis bajas de CI-LABA (con rescate con SABA o terapia MART)**	Dosis bajas de CI-LABA (terapia MART)** o dosis medias de CI-LABA + SABA de rescate	Dosis altas de CI-LABA + tiotropio o ARLT o teofilinas Si persiste el mal control, se debe derivar para: - Anti-IgE: omalizumab (asma alérgica) - Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) - Anti-IL-5R (benralizumab) o - Anti-IL-4R (dupilumab): asma eosinofílica grave - Azitromicina: asma neutrofílica - Reducir peso: asma con obesidad
Controlador alternativo	Dosis bajas de CI después del SABA o CI en dosis bajas diarias + SABA de rescate	ARLT o dosis bajas de CI después del SABA o dosis bajas de CI-LABA	Dosis medias de CI o dosis bajas de CI + ARLT	Dosis altas de CI Si hay mal control, se debe añadir: - Tiotropio*** - ARLT - Dosis altas de CI-LABA	Añadir corticoides orales Valorar otras alternativas como: - Termoplastia - Triamcinolona i.m.
Rescate de elección	CI-formoterol de rescate*		Terapia MART** (CI + LABA de mantenimiento y de rescate)		
Rescate alternativo	SABA de rescate				

**Educación sanitaria, conductas de evitación y ambientales, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades**

**Considerar inmunoterapia**

Modificada de Plaza<sup>2</sup>, Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>9</sup> y Flor-Escriche et al.<sup>48</sup>.

\* Dosis máxima de formoterol: 72 µg/día. La dosis de 24 µg de formoterol mantenida se debe controlar y minimizar en el tiempo para evitar problemas.

\*\* Terapia MART: solo aprobada con budesonida y beclometasona.

\*\*\* Tiotropio: en dispositivo soft mist inhaler, a partir de 6 años.

ARLT: antagonista de los receptores de leucotrienos (montelukast); CI: corticoide inhalado;

IgE: inmunoglobulina E; LABA: adrenérgico β<sub>2</sub> de acción prolongada; MART: mismo tratamiento tanto de mantenimiento como de rescate; SABA: adrenérgico β<sub>2</sub> de acción corta.

manda respecto a la budesonida de mantenimiento. Al comparar el número de exacerbaciones graves, se objetivó que era inferior en la budesonida-formoterol a demanda respecto a la budesonida de mantenimiento, pero el valor absoluto es bajo, por lo que tiene poca relevancia clínica. Finalmente, se realizó otro estudio en vida real llamado PRACTICAL<sup>63</sup>. Se trata de un estudio abierto en el que se comparó la budesonida-formoterol a demanda respecto a la budesonida de mantenimiento. Se objetivó una modesta evidencia de que la combinación a demanda reduce la ratio de exacerbaciones graves.

La única combinación de fármacos con la que se han realizado los estudios es budesonida-formoterol. En nuestro país, esta recomendación está fuera de la ficha técnica.

### Tratamiento controlador alternativo

- **Corticoides inhalados en dosis bajas después de administrar SABA de rescate.** En esta pauta se pretende poder desinflamar la vía siempre que sea necesaria una broncodilatación de corta duración de rescate. Se realiza esta recomendación a través de evidencia indirecta<sup>64,65</sup>.
- **Corticoides inhalados en dosis bajas de mantenimiento más SABA de rescate.** Este tratamiento estaría recomendado para los pacientes que, a pesar de no presentar apenas sintomatología, tienen riesgo de hacer exacerbaciones (véase el capítulo 6).

### Tratamiento de rescate de elección

**GCI en dosis bajas + formoterol a demanda.**

### Tratamiento de rescate alternativo

**SABA de rescate.** Es una opción de rescate alternativa, teniendo en cuenta que el abuso de este tratamiento conduce a un aumento de hiperreactividad bronquial, exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad<sup>49-53</sup>.

El tratamiento del AIE se verá en el capítulo 12.

## Escalón 2

### Tratamiento controlador de elección

- **Corticoides inhalados en dosis bajas de mantenimiento más SABA de rescate.** Los GCI en dosis bajas (tabla 5) de mantenimiento han demostrado una reducción de las exacerbaciones graves, hospitalizaciones y mortalidad<sup>64-69</sup>. Se debe tener en cuenta que pacientes con poca sintomatología pueden mostrar poca adhesión al tratamiento. La posibilidad de realizar esta terapia de forma intermitente no está contemplada, dado que no aporta mejoría del grado de control respecto a las dosis regulares diarias<sup>70</sup>.
- **GCI en dosis bajas + formoterol a demanda.** Esta recomendación se basa en los estudios previamente comentados en el escalón 1.

### Tratamiento controlador alternativo

- **ARLT.** Se trata del tratamiento alternativo en pacientes que no pueden o no desean GCI, que tienen efectos adversos intolerables de los GCI o que además presentan rinitis alérgica<sup>71-74</sup>. Esta terapia es menos efectiva que los GCI en la reducción de exacerbaciones<sup>75</sup>.

- **Dosis bajas de corticoides inhalados después de necesitar el SABA.** En esta pauta se pretende poder desinflamar la vía siempre que sea necesario una broncodilatación de corta duración de rescate.
- **Dosis bajas de corticoides inhalados + LABA.** En el caso de pacientes que no hayan recibido tratamiento controlador, la combinación pautaada aporta una mejora en la sintomatología, así como en la función pulmonar, en comparación con dosis bajas de GCI de mantenimiento. Sin embargo, esta combinación es más cara y no disminuye el riesgo de exacerbaciones respecto a los GCI en dosis bajas.

### Escalón 3

#### Tratamiento controlador de elección

- **Dosis bajas de corticoides inhalados + LABA con rescate con SABA o terapia MART (el mismo tratamiento tanto de mantenimiento como de rescate).** En este escalón se administran dosis bajas de GCI asociados a LABA, como son el formoterol, el salmeterol o el vilanterol. Se ha observado que la combinación mejora la sintomatología, la función pulmonar y el riesgo de exacerbaciones en comparación con la misma dosis de GCI<sup>76-78</sup> o aumentando la dosis del mismo GCI<sup>79-83</sup>. Las combinaciones aprobadas en España son:
  - Fluticasona propionato + salmeterol.
  - Fluticasona propionato + formoterol.
  - Fluticasona furoato + vilanterol.
  - Budesonida + formoterol.
  - Beclometasona + formoterol.

A la hora de realizar el rescate se puede llevar a cabo de dos maneras. En primer

lugar, se puede utilizar el SABA cuando el paciente lo precise. En segundo lugar, se puede emplear el mismo tratamiento de mantenimiento como rescate (terapia MART). Esta terapia está solamente aprobada para pacientes que llevan tratamiento de base con budesonida-formoterol o beclometasona-formoterol. Esto es posible dado que el formoterol tiene un inicio de acción muy rápido (tabla 5). Dicha terapia ha demostrado una reducción de las exacerbaciones y mejora el control del asma sin sobredosisificación de GCI ni formoterol<sup>84-87</sup>.

#### Tratamiento controlador alternativo

- **Dosis medias de corticoides inhalados.** Como alternativa podemos aumentar la dosis de GCI, teniendo en cuenta que es menos eficaz que si añadiésemos un LABA<sup>76,88,89</sup>.
- **Dosis bajas de corticoides inhalados + ARLT.** Puede ser una alternativa para aquellos pacientes que no toleren los LABA.

### Escalón 4

#### Tratamiento controlador de elección

- **Dosis bajas de corticoides inhalados + LABA tanto de mantenimiento como de rescate (terapia MART).** Se pueden beneficiar de esta terapia pacientes con historia de  $\geq 1$  exacerbaciones durante el año previo, ya que ha demostrado una reducción de las exacerbaciones en comparación con la misma dosis de GCI + LABA con rescate de SABA o que dosis más altas de GCI<sup>47</sup>. En el caso de no acabar de conseguir el control, se puede aumentar a dosis medias de GCI asociado a LABA de mantenimien-

to. Las combinaciones aprobadas para realizar terapia MART son las mismas que en el escalón 3.

- **Dosis medias de corticoides inhalados + LABA con SABA de rescate.** En caso de pacientes que estén en tratamiento con GCI en dosis bajas + LABA con rescate de SABA que no acaben de conseguir el control, pueden subir el GCI a dosis medias asociado a LABA.

### Tratamiento controlador alternativo

- **Dosis altas de corticoides inhalados.** Se puede valorar como alternativa sabiendo que es menos efectiva que añadir LABA.
- **Si hay mal control, se debe añadir:**
  - **Tiotropio.** En dispositivo *Sof Mist Inhaler*, para pacientes mayores de 6 años. Añadir a la combinación GCI + LABA el tiotropio ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir exacerbaciones<sup>90-94</sup>.
  - **ARLT.**

### Escalón 5

#### Tratamiento controlador de elección

- **Dosis altas de GCI + LABA.** El aumento de dosis de GCI no suele acompañarse de gran beneficio, pero sí de aumento de efectos secundarios.
- **En caso de no funcionar las dosis altas de GCI + LABA, se puede añadir:**
  - **Tiotropio.**
  - **ARLT.**
  - **Teofilinas.**

En caso de que persista el mal control, se debe considerar una derivación para fenotipar al paciente y valorar trata-

miento biológico. En el capítulo sobre el asma de difícil control se mostrarán las diferentes estrategias para abordar este perfil de paciente.

Antes de aumentar de escalón, se debe comprobar que la técnica inhalatoria sea correcta, que el paciente tenga una buena adhesión al tratamiento y valorar la exposición ambiental a alérgenos.

### INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es un tratamiento clínico eficaz que modula los mecanismos inmunológicos básicos de la enfermedad alérgica tanto para el asma como para la rinitis modificando su curso natural, y cuyo efecto persiste tras finalizar el tratamiento<sup>95</sup>.

La ITE es la única estrategia terapéutica que trata la causa subyacente de la enfermedad alérgica mediante la inducción de un estado de tolerancia inmunológica<sup>96</sup>. Consiste en la administración progresiva de cantidades crecientes de alérgeno al cual el paciente está sensibilizado con el fin de modular la respuesta inmunitaria mediada por IgE a este mismo y, con ello, disminuir la intensidad de los síntomas. Se ha demostrado que reduce los síntomas, mejora la calidad de vida y es coste-efectiva respecto a la terapia inhalada<sup>97,98</sup>.

La historia clínica alergológica es fundamental, junto con el estudio mediante pruebas cutáneas o cuantificación de IgE específica sérica o pruebas de exposición específica frente al alérgeno. Es importante establecer la relación causal y la indicación de ITE<sup>99</sup>. La ITE está indicada en el asma alérgica leve a moderada, pero no en el asma grave o asma no controlada.

## Principales indicaciones de la inmunoterapia específica<sup>100,101</sup>

- Alergia respiratoria:
  - Rinitis alérgica asociada o no a conjuntivitis o asma alérgica leve a moderada.
  - Síntomas vinculados a uno o pocos alérgenos.
  - Pacientes con síntomas prolongados y repetidos con la exposición alérgica (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de perro, gato y caballo, así como algunas harinas en pacientes con alergia respiratoria de origen laboral).
  - Pacientes con control insuficiente con antihistamínicos y GCI en dosis bajas/moderadas.
- Dermatitis atópica:
  - Pacientes sensibilizados a ácaros (basado en muy pocos estudios).
  - En pacientes sensibilizados a pólenes o a otros aeroalérgenos todavía no está demostrado.
- Alergia a alimentos:
  - La inmunoterapia específica con alérgenos subcutánea (ITSC) ha presentado reacciones adversas inaceptables para el tratamiento de la alergia alimentaria.
  - La inmunoterapia específica con alérgenos sublingual (ITSL) con alimentos (leche, huevo, cacahuete, melocotón y avellana) aporta resultados prometedores, si bien antes de aplicarlos a la práctica clínica habitual será necesario definir claramente algunos parámetros, como la dosis óptima de mantenimiento, la duración del tratamiento o el grado de protección tras su retirada.
- Alergia a himenópteros:
  - La ITE con veneno de avispa y de abeja en niños y adultos con reacciones sistémicas tras picadura en las que se demuestra un mecanismo IgE.

- No está indicada en reacciones locales, aunque sean intensas, ni en reacciones no mediadas por IgE.

## Principales contraindicaciones para el uso de inmunoterapia con alérgenos

- Tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.
- Contraindicación de adrenalina: hipertiroidismo, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica.
- Enfermedades concomitantes con base inmunopatológica: autoinmunitarias, tumorales, linfoproliferativas, infecciosas, etc.
- Asma no controlada.
- Escasa colaboración del paciente: trastornos psiquiátricos, mal cumplimiento, etc.
- El embarazo impide comenzar con la vacuna, pero si se ha alcanzado el mantenimiento y está siendo bien tolerada, no es necesario retirar el tratamiento.

Existen dos tipos de ITE según la vía de administración: ITSC o ITSL. Sus indicaciones son similares, pero la ITSL, ya que presenta muy buen perfil de seguridad, se ha utilizado más frecuentemente en población pediátrica, y se puede administrar en el domicilio. La ITSC se debe administrar bajo supervisión médica, en un centro médico<sup>101</sup>. La ITSL en pacientes con asma alérgica a ácaros del polvo no controlada, sumada a la medicación de mantenimiento, ha demostrado reducir el número de exacerbaciones asmáticas moderadas o graves en comparación con placebo<sup>102</sup>. Se consigue una reducción del corticoide inhalado, un control del asma y mejor calidad de vida<sup>103</sup>. Una revisión exhaustiva sobre la ITE en el asma muestra que ambas vías pueden usarse en el asma cuando se presenta con rinitis y el alérgeno relevante es el responsable de la clínica,

aunque no lo es en el asma no controlada o el asma grave, ni cuando el asma no está asociada a rinitis<sup>104</sup>. Se están desarrollando nuevas vías de administración como la vía intralinfática y la epicutánea<sup>98</sup>.

La ITE ha demostrado, con un nivel de evidencia A, ser efectiva en el tratamiento de la rinoconjuntivitis, el asma bronquial y la hipersensibilidad a veneno de himenópteros<sup>105</sup>.

El 50-80 % de pacientes alérgicos están polisensibilizados<sup>106</sup>. Hay que tener precaución con la mezcla de varios alérgenos. La opción ideal sería una ITE multicomponente de alta calidad, siempre con mezclas de extractos compatibles por actividad enzimática, en una concentración suficiente que haya demostrado eficacia y mantenga un buen perfil de seguridad<sup>107</sup>.

Para su aplicación el asma debe estar bien controlada. En pacientes sensibilizados a varios pólenes, se debe indicar ITE solos para alérgenos principales con el fin de aumentar su efectividad y seleccionar mejor a los pacientes. La duración del tratamiento suele ser de tres a cinco años para lograr un beneficio clínico y mantenerlo después de la interrupción del tratamiento, ya sea para ITSC o ITSL. De todas formas, debe individualizarse en función de la respuesta clínica, la gravedad de la enfermedad, los efectos adversos y la preferencia del paciente<sup>106</sup>.

Debe tenerse siempre en cuenta que el éxito de la ITE está vinculado a la adhesión al tratamiento.

## VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL Y ANTINEUMOCÓCICA

No han demostrado eficacia en reducir exacerbaciones en asmáticos, pero se re-

comiendan por ser coste-efectivas para prevenir complicaciones. La antigripal se debería considerar en el asma moderada o grave, tanto en adultos como en niños<sup>44</sup>.

La vacuna de la gripe es el medio más eficaz disponible para prevenir las consecuencias de la infección en los grupos de riesgo, y reduce a la mitad el riesgo de complicaciones de los vacunados frente a los no vacunados<sup>108</sup>. Se recomienda la vacunación antineumocócica (VAN), según el Sistema Nacional de Salud y diversos documentos de consenso de expertos basados en evidencias científicas, en el asma grave (una o más hospitalizaciones, o visitas a urgencias o uso de corticoides orales)<sup>109</sup>.

Se considera candidatos de VAN a los sujetos inmunocompetentes tanto sanos  $\geq 65$  años como aquellos con otras patologías de base o factores de riesgo como enfermedad respiratoria crónica (incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar). Deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (VNC13) que se administrará siempre antes que vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (VNP23) con un intervalo mínimo de ocho semanas (óptimo de un año) en aquellos casos en los que la revacunación con esta última esté también indicada. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de EE. UU., en 2014, tras los resultados del estudio CAPITA, recomendó incluir de forma sistemática una dosis de VNC13 en todos los adultos  $\geq 65$  años independientemente de la presencia o no de factores de riesgo. Recomienda administrar siempre tras esta dosis una dosis de VNP23 separada por un año si no hay otros factores de riesgo añadidos o por ocho semanas en caso de haberlos<sup>110</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, Mediavilla Á, Florez Beledo J. Farmacología humana. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain-T; 2013.
2. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 5.0. Madrid: Luzán 5; 2020.
3. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, Al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med* 2017;131:135-40.
4. Healthcare Quality Improvement Partnership, Royal College of Physicians of London. Why asthma still kills: the National review of asthma deaths (NRAD). Confidential enquiry report May 2014 Confidential enquiry report May 2014. 2014.
5. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2019.
6. Hull SA, McKibben S, Homer K, Taylor SJ, Pike K, Griffiths C. Asthma prescribing, ethnicity and risk of hospital admission: an analysis of 35,864 linked primary and secondary care records in East London. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16049.
7. 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;53:1901046.
8. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:93-115.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Último acceso: 15 de noviembre de 2019.
10. Melero Moreno C. Tipos de corticoides inhalados. ¿Son todos iguales? *Monogr Arch Bronconeumol* 2014;1:137-146.
11. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticoids. *Arch de Bronconeumol (English Ed)* 2005;41:34-41.
12. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:372-80.
13. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;58:101828.
14. López-Viña A. Efectos secundarios de los corticoides inhalados y medidas para minimizarlos. *Monogr Arch Bronconeumol* 2014;1:153-160.
15. Matera MG, Cazzola M. Muscarinic receptor antagonists. In: Page CP, Barnes PJ (editors). *Pharmacology and therapeutics of asthma and COPD*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 41-62.
16. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J* 2018;52.
17. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:147-53.
18. Dusser D, Ducharme FM. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Thor Adv Respir Dis* 2019;13.
19. Graham LM, Kerstjens HAM, Vogelberg C, Hamelmann E, Szefer SJ, Voelker B, et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium respimat? Add-on therapy in African-American patients with symptomatic persistent asthma across a range of severities. In: C79 advancing understanding of obstructive lung

- disease: medications and mechanisms of delivery. American Thoracic Society; 2017. p. A6445. Disponible en: URL: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A6445](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6445). Último acceso: 15 de noviembre de 2019.
20. Fukunaga K, Kume H, Oguma T, Shigemori W, Tohda Y, Ogawa E, et al. Involvement of Ca<sup>2+</sup> signaling in the synergistic effects between muscarinic receptor antagonists and  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists in airway smooth muscle. *Int J Mol Sci* 2016;17.
  21. Tamada T, Ichinose M. Leukotriene receptor antagonists and anti-allergy drugs. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:153-69.
  22. Laidlaw TM, Boyce JA. Cysteinyl leukotriene receptors, old and new; implications for asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1313-20.
  23. Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D, Weiss ST, Martins MA, Israel E, et al. Recovery of leukotriene-E4 from the urine of patients with airway-obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:104-8.
  24. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):1025-9.
  25. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
  26. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
  27. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
  28. Price DB, Hernández D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
  29. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891.
  30. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:641-8.
  31. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, Noonan M, Vandormael K, Stricker W, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000;55:260-5.
  32. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008;63:883-8.
  33. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Anti-IgE and biologic approaches for the treatment of asthma. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:131-52.

34. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? *Drugs* 2014;74:521-33.
35. Pennington LF, Tarchevskaya S, Brigger D, Sathiyamoorthy K, Graham MT, Nadeau KC, et al. Structural basis of omalizumab therapy and omalizumab-mediated IgE exchange. *Nat Commun* 2016;7:11610.
36. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
37. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
38. Humbert M, Taille C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51.
39. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.
40. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:Cd010834.
41. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:1090-1.
42. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
43. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
44. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza, Cisneros C, Domingo C, García Rivero JL, et al. Documento de consenso en asma grave en adultos. *Monogr Arch Bronconeumol* 2018;(5):00158.
45. Álvarez Luque I, Flor-Escriche X, Rodríguez Mas M, Gallego Álvarez L, Fraga Martínez M, Sánchez Pinacho L, et al. ¿Olvidamos el asma como enfermedad crónica en nuestras consultas de atención primaria? *Aten Primaria* 2004;33:381-6.
46. Flor-Escriche X, Álvarez Luque I, Martín Morata E, Castan Enseñat X, Vigatà Reig JM, Rodríguez Mas M, et al. Tratamiento del asma en atención primaria: ¿lo hacemos según el consenso internacional (GINA 2002)? *Aten Primaria* 2006;38:19-24.
47. Flor-Escriche X. Estudio de la patología asmática en el equipo de Atención Primaria Chafarinas (1999-2003). [Tesis doctoral.] Base de datos TDX. 2006. Disponible en: URL: <http://hdl.handle.net/10803/4482>. Último acceso: abril de 2020.
48. Flor-Escriche X, Álvarez Álvarez S, Llauger MA, Monteagudo M, Sanjuán E, Valverde P, et al. Guía práctica per al maneig de l'asma 2019. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària; 2019.
49. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-7.
50. Gonem S, Cumella A, Richardson M. Asthma admission rates and patterns of salbutamol and inhaled corticosteroid

- prescribing in England from 2013 to 2017. *Thorax* 2019;74:705-6.
51. Swystun VA, Gordon JR, Davis EB, Zhang X, Cockcroft DW. Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:57-64.
  52. Aldridge RE, Hancox RJ, Cowant JO, Frampton CM, Town GI, Taylor DR. Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood: effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:492-7.
  53. Covar RA. Pivotal efficacy trials of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy Asthma Immunol* 2016;117:582-8.
  54. Nathan RA, Thompson PJ, Price D, Fabbri LM, Salvi S, González-Díaz S, et al. Taking aim at asthma around the world: global results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:734-42.
  55. Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009
  56. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012;21:66-74.
  57. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jul;114:40-7.
  58. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). *Aten Primaria* 2017;49:586-92.
  59. Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al.; Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-7.
  60. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
  61. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
  62. Beasley R, Holliday M, Reddel H, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox R, et al.; for the Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
  63. Hardy Jo, Baggott Ch, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al.; for the PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, control trial. *Lancet* 2019;394:919-28.
  64. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
  65. Martínez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
66. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide amb formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
  67. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohisson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma. A randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
  68. Suissa S, Ernest P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
  69. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD0022738.
  70. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
  71. Philip G, Nayack AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass B, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
  72. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Grupta S, Lemiere C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.
  73. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
  74. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-39.
  75. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
  76. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005533.
  77. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med* 2016;375:850-60.
  78. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822-30.
  79. Dudley T, Parker S, Baldwin R. Clinical inquiries. Is nedocromil effective in preventing asthmatic attacks in patients with asthma? *J Fam Pract* 2004;53:927-8.
  80. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-8.
  81. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET)

- International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
82. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73.
  83. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD005533.
  84. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
  85. Kuna P, Peters M, Manjra A, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
  86. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martínez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
  87. Kew KM, Kander C, Mindus FM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination maintenance therapy for chronic asthma in adults and children. Review. *Cochrane Library* 2013;12.
  88. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
  89. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD005535.
  90. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, et al. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. *Respiration*. 2007;74:611-6.
  91. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with Standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
  92. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to severe symptomatic asthma: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:573-8.
  93. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with Asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD011721.
  94. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonist with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1473-84.
  95. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):S8-160.
  96. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma

- & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.
97. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:586-593.
  98. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderón M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358-68.
  99. Dávila I, Navarro A, Domínguez-Ortega J, Alonso A, Antolín-Amérigo D, Diéguez MC, et al. Grupo QUASAR (Quality in the Administration of SLIT in Allergic Rhinitis). SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(Suppl 1):S1-35.
  100. Domínguez Ortega J, López Carrasco V. La inmunoterapia específica con alérgenos. En: AEPap (editor). *Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 199-206.
  101. Georgy MS, Saltoun CA. Allergen immunotherapy: definition, indication, and reactions. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(Suppl 1):S9-11.
  102. 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;315:1715-25.
  103. De Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. *Respir Med* 2014;108:1430-7.
  104. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma* 2014;51:29-33.
  105. Mesa del Castillo M, Larramona H, Martínez-Cañavate A; Grupo de Inmunoterapia de la SEICAP. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2013;1:145-56.
  106. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Inmunoterapia subcutánea y sublingual en el asma alérgica en niños. *Front Pediatr* 2017;5:52.
  107. Domínguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, Prieto L, Arroabaren E, Cimarra M, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(Suppl 1):1-35.
  108. Aldaz P, Gómez JJ, Javierre AP, Martín S, Morató ML, Moreno N, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. *Aten Primaria* 2016;48(Supl 1):S60-76.
  109. Casas Michavila I, Bachilón Cohen VS, Peis Redondo JI, Vargas Ortega DA. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *Rev Esp Patol Torac* 2014;26(Supl 1):S1-20.
  110. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.

# Capítulo 6. Crisis de asma

Coordinadora: Ana Morán Rodríguez

Autoras: Ana Morán Rodríguez, Irene Valle González,

Inés López Fernández

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE CRISIS

Las exacerbaciones o crisis de asma son episodios agudos de empeoramiento de la situación basal del paciente (disnea, tos, sibilancias o dolor torácico, habitualmente combinados) que suelen cursar con alteración de la función pulmonar: disminución del flujo espiratorio máximo (FEM) y que requieren modificaciones en el tratamiento<sup>1-3</sup>.

En función de la gravedad, la crisis puede ser como se indica en la tabla 1<sup>1,3,4</sup>.

Cuando los pacientes no pueden hacer el *peak flow* por mala técnica o por falta de disponibilidad, se deben utilizar los signos clínicos. La clasificación de la crisis es fundamental para adecuar la pauta correcta de tratamiento según su nivel de gravedad, y se clasificará la crisis según el dato de gravedad más alto que exista, aunque solo sea uno, prestando especial atención a cualquier dato de asma de riesgo vital (ARV). Además, es indispensable explorar los factores de riesgo que pueda tener el paciente para desarrollar una crisis de ARV (tabla 2).

## ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CRISIS DE ASMA DEL ADULTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Véase figura 1.

## FÁRMACOS, DOSIS UTILIZADAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El principal objetivo terapéutico de la crisis asmática es preservar la vida y revertir la crisis lo antes posible para mantener asintomático al paciente la mayor parte del tiempo. Así, en primer lugar, se resolverá la obstrucción de la vía aérea con broncodilatadores y se disminuirá la inflamación bronquial con corticoides sistémicos, que además ayudan a prevenir las recaídas, y se revertirá la hipoxemia si se presenta, cosa muy poco frecuente en Atención Primaria<sup>1-5</sup>.

### Broncodilatadores

- **Salbutamol inhalado.** En cualquier crisis asmática se usará un agonista  $\beta_2$  de acción corta (salbutamol o terbutalina) por vía inhalada como primera elección<sup>1-3</sup>.

**Tabla 1. Crisis de asma en función de la gravedad<sup>1,3,4</sup>.**

	Leve	Moderada	Grave	Asma de riesgo vital
<b>Disnea</b>	Al andar, puede estar tumbado	Sentado, al hablar	En reposo, al hablar	
<b>Habla</b>	Párrafos	Frasas entrecortadas	Palabras	
<b>Nivel de conciencia</b>	Normal	El paciente suele estar nervioso, no agitado Conciencia normal	Agitado habitualmente, o con la conciencia algo disminuida	Conciencia disminuida, confuso, obnubilado, cianosis
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Normal o aumentada	Aumentada	>25-30 rpm	
<b>Uso de la musculatura accesoria</b>	Normal	Suele aparecer (intercostales, esternocleidomastoideo)	Habitual, todos Sobre todo en niños: aleteo nasal	Movimiento paradójico
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	<100	100-120	>120	Bradicardia
<b>Auscultación</b>	Sibilancias espiratorias	Sibilancias espiratorias e inspiratorias difusas, predominio espiratorio	Sibilancias espiratorias e inspiratorias abundantes y fuertes, o hipofonesis	Silencio auscultatorio
<b>Flujo espiratorio máximo (flujo-pico)</b>	>70 % del teórico o del mejor valor personal	50-70 % del teórico	<50 % del teórico	
<b>Saturación del oxígeno basal</b>	>95 %	92-95 %	<92 %	
<b>Uso de <math>\beta_2</math> agonistas</b>	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo sin respuesta	Abusivo sin respuesta

- Las crisis más leves pueden tratarse incluso en casa, siempre que se asegure una educación respiratoria adecuada, un plan escrito previo y una correcta valoración en las horas siguientes<sup>1,2</sup>.
- En crisis leves y moderadas, y en crisis con criterios de gravedad que no cursen

con hipoxemia, se administrará preferiblemente con cartucho presurizado y cámara espaciadora, que tiene la misma eficacia que en nebulización<sup>1-6</sup>, evita el oxígeno cuando no se necesita, refuerza la técnica inhaladora y es más coste-eficiente. De 4 a 10 inhalaciones (inhalación de 100  $\mu\text{g}$

**Tabla 2. Factores predisponentes de asma de riesgo vital (ARV) y de exacerbaciones a pesar de tener pocos síntomas (modificada de GINA<sup>1</sup> y Plaza<sup>5</sup>).**

- Historia previa de ARV que ha requerido el ingreso en una unidad de Cuidados Intensivos o intubación/ventilación mecánica
- Aparición de signos o síntomas de ARV
- Ingresos hospitalarios por asma, 1 vez en el último año o repetidas consultas en Urgencias por crisis en ese año (3 o más)
- Tratamiento continuado con corticoides orales, actual o reciente
- Abuso de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina): más de 1 cartucho al mes
- Instauración súbita de la crisis
- Comorbilidad cardiovascular, tratamiento con sedantes
- Historia psiquiátrica, alcoholismo o problemas sociales que dificulten el cumplimiento del tratamiento
- Ausencia de un plan terapéutico adecuado, pacientes no cumplidores de dicho plan o pacientes sin control periódico de su enfermedad
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo bajo (sobre todo si <60 %)

por pulsación), hasta 3 veces en la primera hora, con unos 20-30 minutos de diferencia entre ellas.

- En las crisis más graves, con hipoxemia y ARV, se prescribirán en nebulización con oxígeno<sup>1-3</sup> 2,5-5 mg de salbutamol + 500  $\mu$ g de bromuro de ipratropio, valorando si se añade algún mililitro de suero fisiológico, según la presentación de que dispongamos (la nebulización debe tardar alrededor de 15 minutos, y la cantidad de líquido que haya en la cazoleta debe ser unos 4-5 ml). Se nebuliza con oxígeno a 6-9 l/min, hasta 3 veces en 1 hora. Si no existe hipoxemia y no disponemos de cámara espaciadora, se debe utilizar el flujo mínimo necesario para que nebulice correctamente (6 l/min).
- **El bromuro de ipratropio** (anticolinérgico de acción corta) se añadirá al salbutamol en las crisis graves y ARV. En las moderadas se valorará su uso únicamente si no responde de manera adecuada con salbutamol solo. Se añadirían 4-8 pulsaciones con cámara, tras las de salbutamol, cada 10-15 mi-

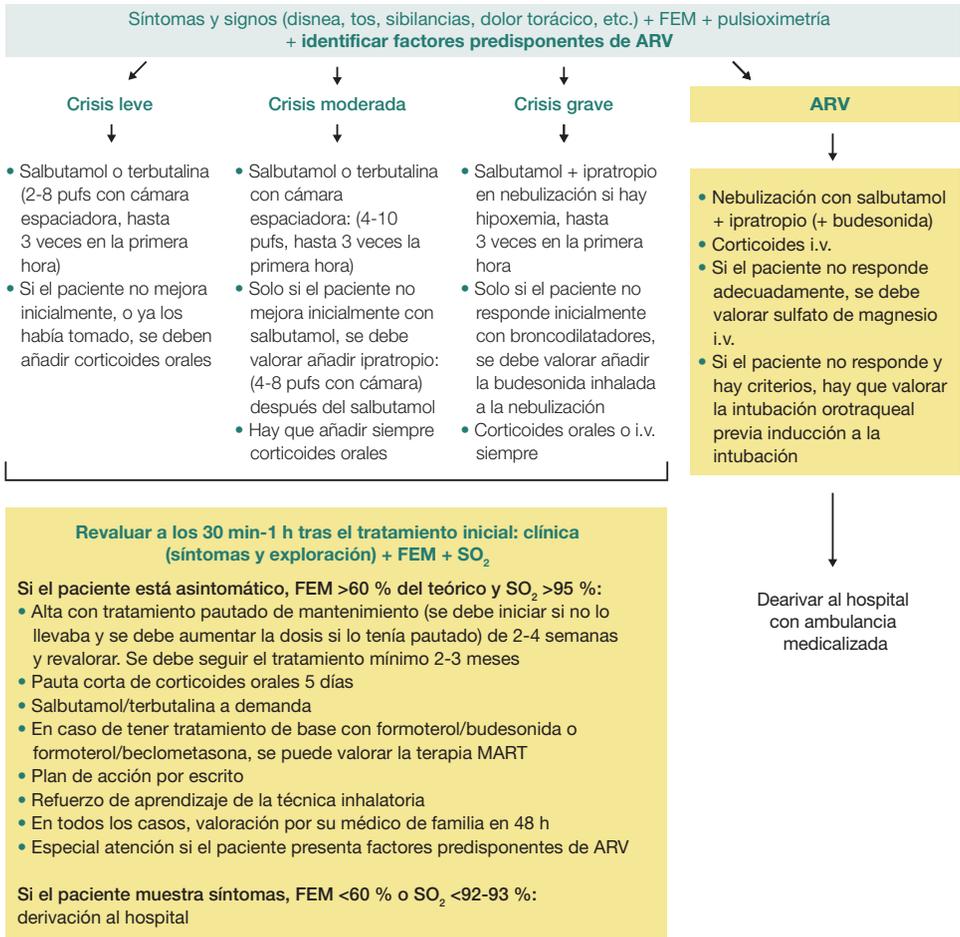
nutos. El bromuro de ipratropio no se debe usar en monoterapia en las crisis de asma, salvo que exista alguna contraindicación para el salbutamol. En caso de no poder utilizar inhalador de cartucho presurizado con cámara, se puede realizar la nebulización con 250-500  $\mu$ g de bromuro de ipratropio.

- **El salbutamol intravenoso** se podría emplear en situaciones en las que fuera imposible la inhalación, por pérdida de conciencia u otras, aunque las evidencias al respecto no son suficientes. Siempre ha de administrarse con monitorización estrecha, dados sus efectos secundarios por esta vía. Dosis: 200  $\mu$ g vía intravenosa a pasar en 20 minutos, seguido por perfusión (0,1-0,2  $\mu$ g/kg/min).

### Corticoides sistémicos

- Se administran en todas las crisis de asma lo más precozmente posible, excepto en las muy leves; en las leves se darán si no hay mejoría completa con

**Figura 1. Algoritmo de actuación en los diferentes tipos de crisis de asma del adulto en Atención Primaria<sup>1-5</sup>.**



ARV: asma de riesgo vital; FEM: flujo espiratorio máximo; SO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; UVI: unidad de soporte avanzado.

agonistas  $\beta_2$  de acción corta solamente, si la crisis se produce con el paciente estando aún en tratamiento con corticoides orales o si ha habido crisis previas que los hayan requerido<sup>1</sup>.

- Deben darse por vía oral siempre que sea posible por ser una vía menos invasiva y menos cara. Por vía oral son tan eficaces como por vía intravenosa<sup>3-5</sup>. La

vía oral es de elección en el tratamiento ambulatorio e incluso hospitalario si no hay contraindicación<sup>2</sup>. La vía intramuscular también puede utilizarse, pero es más errática.

- Dosis: 0,5-1 mg/kg de peso ideal al día de prednisona o equivalente, durante 5 días (de 5 a 7 días), sin pauta descendente. Máximo: 50 mg/día<sup>1,3</sup>. Vía oral:

prednisona, comprimidos de 30 o 50 mg o equivalente. Vía intravenosa: 40 mg de metilprednisolona directa o equivalente (hidrocortisona: 100-200 mg) (tabla 3).

- En preescolares, solo se deben añadir a partir de crisis graves, y en crisis moderadas únicamente si no mejoran con broncodilatadores solo. A partir de los 5-6 años, también en moderadas<sup>6</sup>.

## Oxígeno

- Debe emplearse si la saturación de oxígeno capilar periférica (SpO<sub>2</sub>) basal es <92 % (<95 % en embarazadas y cardiopatas)<sup>3</sup>, para mantener una saturación del 95-98 %<sup>5</sup>. En pediatría se administrará oxígeno cuando la SpO<sub>2</sub> <94 %<sup>1,3,6</sup>.
- Suele ser suficiente con administrar oxígeno al 28-35 %, ya que concentraciones mayores pueden agravar una probable insuficiencia respiratoria en los pacientes adultos más graves<sup>3,4,7,8</sup>. En las crisis más graves, el control de oxígeno con SpO<sub>2</sub> sobre el 93 % se asocia con mejores resultados fisiológicos que con flujos altos al 100 %<sup>1</sup>.

- En crisis graves que cursen con hipoxemia, hay que valorar mantener la administración de oxígeno con mascarilla tipo Venturi al 28-35 % entre nebulizaciones.

## Corticoides inhalados

En las crisis graves que no responden al tratamiento inicial con broncodilatadores solo, la administración de corticoides inhalados añadidos a los broncodilatadores en dosis altas repetidas en la primera hora de tratamiento reduce las necesidades de ingreso hospitalario<sup>1,5</sup>, pero estos no sustituyen a los sistémicos.

## Otros tratamientos no habituales en Atención Primaria

- **Las teofilinas** no se recomiendan en las crisis de asma: no tienen mayor efecto broncodilatador que la terapia inhalada y presentan mayor riesgo de efectos secundarios<sup>1-7</sup>.
- **Adrenalina:** no se recomienda en las crisis de asma por falta de evidencia

**Tabla 3. Equivalencias entre corticoides sistémicos. Aplicable solo por vía oral o intravenosa. Puede diferir si se hace por vía intramuscular o intraarticular.**

Principio activo	Equivalencia (mg)*	Actividad glucocorticoidea	Actividad mineralocorticoidea	Duración de acción**
Hidrocortisona	20	1	1	Corta
Metilprednisolona	4	5	0,5	Intermedia
Prednisona	5	4	0,8	Intermedia
Prednisolona	5	4	0,8	Intermedia
Cortisona	25	0,8	0,8	Corta
Dexametasona	0,75	25	0	Larga
Betametasona	0,9	30	0	Larga

Modificada de García Polo<sup>3</sup> y Plaza<sup>5</sup>.

\* Aplicable solo por vía oral o intravenosa.

\*\* Corta: 8-12 h; intermedia: 12-36 h; larga: 36-72 h.

respecto a su papel en la enfermedad. Pero si se asocia a anafilaxia o angioedema, se administrarán 0,5 mg por vía intramuscular en el adulto (máximo de 3 mg)<sup>9</sup>. La adrenalina nebulizada no aporta ningún beneficio añadido sobre el tratamiento del salbutamol en las crisis de asma<sup>3,5</sup>.

- **El sulfato de magnesio intravenoso** no está indicado de forma rutinaria, pero sí en pacientes seleccionados con obstrucción grave (FEV<sub>1</sub> <50 % del teórico) o hipoxemia persistente a pesar del tratamiento correcto completo (crisis graves o ARV que no responden). Se administrará una dosis única de 2 g en perfusión i.v. a pasar en 20 min, ya que reduce la necesidad de hospitalización<sup>1,7,8</sup>.
- Aún no hay evidencias suficientes para recomendar de rutina el uso de la **ventilación mecánica no invasiva** en las crisis de ARV que no mejoren con el tratamiento inicial correcto o con sospecha de hipercapnia o acidosis<sup>1-3,7</sup>.
- **Intubación orotraqueal**, previa inducción, en casos de ARV refractario a tratamiento que lo requieran<sup>1,2,7,8</sup>.

## SEGUIMIENTO EN CONSULTA DESPUÉS DE LA CRISIS

Si el paciente responde adecuadamente (los síntomas mejoran y no necesita agonistas  $\beta_2$  de acción corta, el FEM está en el 60-80 % del mejor valor personal o teórico y la saturación basal es >95 %) y tiene un adecuado soporte familiar en el domicilio, se le envía al domicilio con el tratamiento necesario<sup>1,2</sup>. Se reforzará la educación en técnica inhalatoria; además, el paciente recibirá un plan de acción por escrito para el asma, adecuado para el nivel de conocimiento de su enfermedad y el grado de control de esta, de tal modo que reconoz-

ca y sepa responder adecuadamente a un empeoramiento. Ese plan por escrito forma parte del automanejo efectivo de la enfermedad, que se complementa con la automonitorización de los síntomas y de su función pulmonar<sup>1,2</sup>. El tratamiento al alta debe incluir seguir con medicación de rescate (agonistas  $\beta_2$  a demanda), continuar la pauta corta de corticoides orales hasta completar un mínimo de 5 días y pautar tratamiento de mantenimiento que incluya como mínimo corticoides inhalados, si no los tenía, o valorar aumentar la dosis si ya los tomaba. Deben establecerse revisiones médicas regulares, la primera de las cuales será realizada por el médico de familia a las 48-72 horas después del alta tras la crisis de cualquier nivel de gravedad<sup>1-3</sup>. En este seguimiento, se revisará la medicación de rescate y la medicación de control:

- **Medicación de rescate:** se prescribe a demanda un agonista  $\beta_2$  de acción corta (salbutamol o terbutalina) o una combinación de corticoides-formoterol<sup>1</sup> para que el paciente los utilice cuando presente síntomas. El salbutamol (100  $\mu$ g/inhalación) se administra en dosis de 2 inhalaciones, y la terbutalina (polvo con 500  $\mu$ g/inhalación) en dosis de 1 inhalación cada vez. Si el paciente precisa de más de 3-4 dosis de rescate al día, debería consultar para reevaluar la crisis/modificar el tratamiento de mantenimiento.
- **Medicación de control:** en el caso de que el paciente no lleve medicación de base (corticoides inhalados, corticoides inhalados + agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada), se tendría que iniciar. Si el paciente tuviese pautado un tratamiento de base, se recomienda aumentar la dosis durante 2-4 semanas y, posteriormente, revalorar para poder volver a su pauta previa (habitualmente esto es lo que ocurre); pero si la exacerbación fuera precedida de síntomas

que sugieran un asma mal controlada, estaría indicado subir un escalón en el tratamiento<sup>1</sup>. Esta nueva pauta de tratamiento debe durar un mínimo de 2-3 meses<sup>1,2</sup>. En caso de tener prescritos formoterol/budesonida o formoterol/beclometasona, se puede realizar la terapia MART (véase el capítulo 5). Ante cualquier cambio de medicación se debe valorar la adherencia terapéutica y la técnica inhalatoria.

Tras una exacerbación, se debe hacer seguimiento regularmente a todos los pacientes en consulta hasta que los síntomas y la función pulmonar regresen a la normalidad. Se debe revisar:

- El grado de control de los síntomas.

- Los factores de riesgo.
- La causa potencial de la exacerbación.
- El plan de acción por escrito (proporcionar uno en el caso de que el paciente no lo tenga).
- El FEM.

Por otro lado, también se le indicará por escrito al paciente que, si aparecen nuevos síntomas de alarma (incremento de la tos, disnea o sibilancias) o un aumento de la necesidad de medicación de rescate, debe acudir de nuevo a consulta para una valoración urgente. Se le explicará la idoneidad de evitar la exposición a factores desencadenantes (tabaquismo, alérgenos, etc.) y se revisará la técnica de uso de inhaladores y la determinación del FEM<sup>1,2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponible en: URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Último acceso: 30 de enero de 2020.
2. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2019. Disponible en: URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf>. Último acceso: 30 de enero de 2020.
3. García Polo C (coord.). Proceso asistencial integrado asma (PAI asma). Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2012. Disponible en URL: [https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af1956d5613b\\_asma\\_v2.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956d5613b_asma_v2.pdf). Último acceso: 30 de enero de 2020.
4. Rodrigo GJ, Plaza del Moral V, Forns SB, Castro-Rodríguez JA, De Diego Damiá A, Cortés SL, et al.; SEPAR; ALAT. Guía Alerta 2. SEPAR-ALAT. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol 2010;46(Supl 7):S2-20.
5. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
6. Rodrigo GJ. Asma potencialmente fatal o de riesgo vital. Revista Argentina de Medicina Respiratoria 2009;9:190-5.
7. Serrano Pariente J. Asma de riesgo vital. Caracterización e identificación de los genotipos implicados. [Tesis doctoral.] Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
8. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr 2004;145:172-7.
9. Cardona V (coord.). Guía de actuación en anafilaxia. GALAXIA. Esmon Publicidad; 2016. Disponible en: URL: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>. Último acceso: 30 de enero de 2020.

# Capítulo 7. Solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Coordinador: Miguel Román Rodríguez

Autores: Miguel Román Rodríguez,  
Ángel Moreno Sánchez, Diego Murillo García

## INTRODUCCIÓN

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos enfermedades bronquiales inflamatorias que pueden compartir características comunes y solaparse en un mismo paciente. Aunque sería deseable confirmar el diagnóstico, en ocasiones es difícil excluir una de las dos enfermedades, particularmente en fumadores, exfumadores y adultos mayores<sup>1</sup>.

En los últimos años, ha habido un renovado interés en los pacientes que presentan características clínicas de ambas enfermedades, el solapamiento de asma y EPOC (en inglés, *asthma-COPD overlap* [ACO]). Las nuevas tendencias de tratamiento basadas en fenotipos, rasgos tratables y medicina de precisión otorgan a la identificación del ACO un valor añadido<sup>2</sup>. Aunque la definición precisa sigue siendo controvertida (lo que dificulta el cálculo real de su prevalencia), los pacientes con características superpuestas se encuentran con frecuencia en la práctica clínica, y se ha observado que tienen peores resultados clínicos y una mayor utilización de recursos sanitarios que aquellos que únicamente padecen asma o EPOC<sup>3,4</sup>. La evidencia científica es escasa en este grupo de pacientes con ACO, ya que, en muchas ocasiones, el pa-

decimiento de una de las dos enfermedades es un factor excluyente para participar en ensayos clínicos sobre la otra<sup>5</sup>. Aunque existe una superposición considerable en el uso de medicamentos existentes para ambas enfermedades, las guías clínicas proponen distintos enfoques terapéuticos en asma y EPOC. No obstante, es importante identificar a estos pacientes y aplicar la evidencia disponible para su correcto tratamiento<sup>1,6</sup>. Además, el papel de las nuevas terapias para el asma (como los anticuerpos monoclonales) en estos pacientes no está totalmente definido. El uso de rasgos tratables y biomarcadores como eosinófilos de sangre periférica, óxido nítrico exhalado e inmunoglobulina E sérica pueden ayudar a seleccionar las terapias apropiadas para estos pacientes<sup>2</sup>.

En este capítulo hemos intentado sintetizar la evidencia disponible sobre el ACO en las principales guías clínicas nacionales e internacionales, incluyendo la controversia sobre la definición de esta entidad y las nuevas tendencias para el manejo de estos pacientes.

## DEFINICIÓN

No existe evidencia para asegurar si el ACO en un mismo paciente es mera coinciden-

cia de dos enfermedades prevalentes o si, además, comparten mecanismos fisiopatológicos o patogénicos comunes. Aunque la mayoría de las guías de práctica clínica consultadas cuentan con un capítulo específico en el que se aborda el ACO<sup>1,6,7</sup>, no existe una definición formal consensuada universalmente. En general, se podría decir que el ACO es un concepto aún no bien definido en el que se utilizan criterios clínicos para su identificación<sup>7</sup>. La Global Initiative for Asthma (GINA) presenta una descripción de características clínicas que se relacionan con mayor o menor frecuencia con una u otra enfermedad y propone al clínico evaluar e identificar estas características en todo paciente adulto que se presente con una obstrucción fija al flujo aéreo<sup>1</sup>. Es importante considerar siempre la posibilidad de EPOC o ACO como diagnósticos alternativos durante el proceso diagnóstico de síntomas respiratorios en adultos, particularmente en fumadores, exfumadores y adultos mayores<sup>8</sup>. El documento de consenso de las guías españolas de asma y EPOC es más específico y define ACO como la coexistencia en un mismo paciente de tres elementos: tabaquismo, limitación crónica al flujo aéreo y asma<sup>7</sup>.

La identificación de estos pacientes es importante porque presentan peores valores de espirometría a menor exposición al tabaco, sufren con mayor frecuencia exacerbaciones y hospitalizaciones y precisan mayor utilización de recursos sanitarios<sup>3,4</sup>. Su perfil de comorbilidades también es distinto del que presentan el asma y la EPOC<sup>8,9</sup>.

Aunque parece necesario elaborar una definición aceptada globalmente, no debemos olvidar que bajo este paraguas se identifica a un grupo muy heterogéneo de pacientes, desde pacientes con EPOC e inflamación predominantemente eosinofílica hasta asmáticos fumadores que han desarrollado una EPOC. Su gravedad y pronóstico son

distintos, y quizá se debería abandonar la búsqueda de un fenotipo común y comenzar a identificar biomarcadores, rasgos y características tratables que ayuden al clínico a individualizar el tratamiento de estos pacientes<sup>9</sup>.

## PREVALENCIA

La prevalencia de ACO es difícil de establecer y varía ampliamente en los distintos estudios epidemiológicos debido a la ausencia de una definición consensuada y a la utilización de diversos criterios diagnósticos. No obstante, se podría establecer entre el 1,6 y el 4,5 % de la población general adulta y entre el 15 y el 25 % de la población adulta con obstrucción crónica del flujo aéreo<sup>7</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Las recomendaciones internacionales, ante la ausencia de criterios diagnósticos bien definidos, proponen que ante toda sospecha de enfermedad bronquial crónica se evalúen una serie de características clínicas de diagnóstico diferencial entre asma y EPOC. En los casos en que los pacientes compartan varias características de ambas entidades, sin prevalecer ninguna de ellas y siempre manejando un alto grado de incertidumbre, se propone el diagnóstico de ACO<sup>1,6</sup>. Este planteamiento sin definición ni criterios específicos hacen difícil su interpretación en la práctica asistencial habitual.

El documento de consenso español sí propone unos criterios diagnósticos específicos que, aunque no se sustentan en una fuerte evidencia, permiten establecer una alta sospecha que ayude a tomar una correcta decisión terapéutica. El concepto de ACO englobaría, en primer lugar, a los pacientes con un diagnóstico confirmado de

asma y fumadores que han desarrollado una limitación al flujo aéreo compatible con EPOC y comparten ambos diagnósticos. El principal problema para el diagnóstico aparece en aquellos pacientes mayores, fumadores o exfumadores con una obstrucción espirométrica compatible con el diagnóstico de EPOC, en los que no contamos con un diagnóstico previo confirmado de asma, pero que presentan algún rasgo que aumenta la sospecha de asma: antecedentes (familiares, asma infantil, atopia, poliposis nasal, etc.), características clínicas (sibilantes, tos, opresión

torácica, etc.) de curso variable, criterios espirométricos (reversibilidad parcial de la obstrucción manteniendo cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada; pos-broncodilatador <70 %) o marcadores inflamatorios típicos. En estos casos, se propone el diagnóstico de ACO si la eosinofilia en sangre es >300 células/ $\mu$ l o se obtiene una prueba broncodilatadora muy positiva (>15 % y >400 ml)<sup>7</sup>. En la tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos propuestos en las guías clínicas nacionales e internacionales.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>1,7</sup>.**

<p>Estrategia global para el manejo y prevención del asma (GINA)<sup>1</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de comienzo: &gt;40 años</li> <li>• Patrón de síntomas respiratorios: generalmente permanentes, pero con variabilidad</li> <li>• Espirometría:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>/FVC tras broncodilatación &lt;70 %</li> <li>- PBD positiva (&gt;12 % y 200 ml)</li> </ul> </li> <li>• Antecedentes personales o familiares de asma, alergia o exposición a sustancias nocivas</li> <li>• Los síntomas mejoran significativamente con el tratamiento</li> <li>• Exacerbaciones más frecuentes que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero mejoran con el tratamiento</li> <li>• Presencia de eosinófilos en esputo</li> </ul>
<p>Documento consenso de GesEPOC-GEMA<sup>7</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador &lt;70 %</li> <li>• Edad &gt;35 años</li> <li>• Fumador o exfumador &gt;10 paquetes-año</li> <li>• Una de las siguientes:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de asma actual: antecedentes familiares o asma en la infancia o atopia con síntomas respiratorios de curso e intensidad variables o inflamación de la vía aérea superior (rinosinusitis con o sin poliposis nasal) + confirmación diagnóstica: PBD positiva (&gt;12 % y 200 ml) o una variabilidad circadiana del (flujo espiratorio máximo) &gt;20 % o fracción exhalada de óxido nítrico &gt;50 ppb</li> <li>2. PBD &gt;15 % y 400 ml, o &gt;300 eosinófilos/<math>\mu</math>l</li> </ol> </li> </ul>

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GEMA: Guía española sobre el manejo del asma; GesEPOC: Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GINA: Global Initiative for Asthma; PBD: prueba broncodilatadora.

El valor de la prueba broncodilatadora como criterio diagnóstico de ACO se está cuestionando en trabajos recientes, dada su amplia variabilidad a lo largo del tiempo y el escaso valor adicional que otorga si tenemos en cuenta otros marcadores de inflamación eosinofílica<sup>9</sup>. Es fundamental, por tanto, en los casos de reciente diagnóstico, reevaluar la posible reversibilidad de la obstrucción tras tratamiento con un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada y glucocorticoides inhalados y seguimiento de al menos seis meses; en algunos casos es recomendable efectuar además una pauta corta (15 días) de glucocorticoides orales. La reversión de la obstrucción espirométrica tras dichos tratamientos descartará el diagnóstico de ACO en favor del de asma<sup>7</sup>.

La utilidad de otros biomarcadores de inflamación eosinofílica en ACO (perioxina, fracción exhalada de óxido nítrico) aún no se ha estudiado claramente<sup>10</sup>.

## CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO

Existe muy poca evidencia sobre el tratamiento de elección en los pacientes con ACO<sup>11</sup>.

No obstante, se recomienda que los pacientes con ACO, por su condición de asmáticos, deberían recibir GCI por su probada actividad en casos de inflamación eosinofílica. Aunque no contamos con estudios específicos en pacientes con ACO, se ha demostrado una asociación entre el riesgo de neumonía y la toma de GCI en dosis altas<sup>12,13</sup>, por lo que parece razonable asumir que la dosis administrada deba ser la mínima clínicamente eficaz. Los consensos de expertos recomiendan evitar el uso de broncodilatadores de larga duración sin corticoides en ACO, ya que aumentan el

riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con asma<sup>1,14</sup>. No obstante, el solapamiento con la EPOC conlleva síntomas específicos de esa enfermedad, por lo que parece indicado asociar algún broncodilatador de larga duración a los GCI desde el momento del diagnóstico, incluso en pacientes leves<sup>7</sup>.

En pacientes graves que permanecen sintomáticos o siguen presentando exacerbaciones, podría valorarse la triple terapia inhalada con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada, GCI y antagonistas muscarínicos de acción prolongada, especialmente tiotropio, por su probada efectividad en el asma<sup>15</sup>, aunque se requieren más estudios que validen esta actitud.

El uso de los nuevos anticuerpos monoclonales en individuos con ACO no cuenta por el momento con suficiente evidencia, aunque existen ciertos datos de efectividad con el uso de omalizumab (antiinmunoglobulina E)<sup>16,17</sup> y benralizumab (antinterleucina 5)<sup>18</sup> en pacientes con asma alérgica grave y solapamiento con la EPOC y con mepolizumab (antinterleucina 5)<sup>19</sup> en pacientes con EPOC e inflamación de tipo eosinofílico. No obstante, se requiere una evidencia más sólida para recomendar estas nuevas terapias en pacientes con ACO.

Como en cualquier paciente con asma o EPOC, es fundamental establecer un programa de tratamiento del tabaquismo en los pacientes que continúen fumando<sup>1,2,6,7</sup>. El fomento de la actividad física e incluso los programas de rehabilitación respiratoria se deberían ofrecer en aquellos casos en los que estén indicados. La prevención de exacerbaciones y procesos infecciosos indicaría la vacunación antigripal<sup>1,7</sup> y la neumocócica<sup>20</sup> en pacientes con ACO.

La derivación al especialista en neumología estaría indicada en caso de que existiesen dudas en el diagnóstico definitivo

o para optimizar el tratamiento en los pacientes más graves o con exacerbaciones frecuentes<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap. Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Obstructive Lung Disease; 2017. Disponible en: URL: <http://ginasthma.org/gina-reports>. Último acceso: 12 de diciembre de 2019.
2. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG, et al. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest* 2019;155:168-77.
3. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, López-Varela MV, et al.; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype COPD asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
4. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015;10:e0136065.
5. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016;48:664-73.
6. National Asthma Council Australia & Lung Foundation Australia. Asthma-COPD overlap. Melbourne: National Asthma Council Australia; 2017. Disponible en: URL: <http://www.astmahandbook.org.au>. Último acceso: 12 de diciembre de 2019.
7. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía española para el manejo del asma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2017;53:443-9.
8. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest* 2016;149:1011-20.
9. Toledo-Pons N, Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Pérez N, Valera Felices JL, Soriano JB, et al. ACO: time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One* 2019;14:e0210915.
10. Wagener AH, De Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115-20.
11. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2797-803.
12. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
13. Yawn BP, Li Y, Tian H, Zhang J, Arcona S, Kahler KH. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:295-304.

14. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
15. Magnussen H, Bugnas B, Van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102:50-6.
16. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017;151:78-89.
17. Hanania H, Chipps B, Griffin N, Trzaskoma B, Iqbal A, Casale T. Decreased exacerbations and improvement in asthma symptom control in asthma COPD overlap treated with omalizumab: data from the Prospero cohort study. *Chest* 2017;152(Suppl):A776.
18. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2A study. *Lancet Respir Med* 2014;2:891-901.
19. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613-29.
20. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.

## Capítulo 8. Asma y rinitis

Coordinadora: Ana Viejo Casas

Autores: Ana Viejo Casas, Cristina Alonso Porcel, Ignacio Aoiz Linares, Silvia María González Carranza, Navidad Sánchez Marcos, Cristóbal Trillo Fernández

### RINITIS: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

#### Definición

Se trata de un proceso heterogéneo nasal cuyo trasfondo se basa en una inflamación o disfunción de la mucosa nasal.

Aunque es definida por la World Allergy Organization (WAO) como «trastorno sintomático de la mucosa nasal como resultado de una reacción inflamatoria mediada por inmunoglobulina E tras exposición a un alérgeno»<sup>1</sup>, los síntomas característicos tales como obstrucción nasal, rinorrea, prurito y estornudos están presentes independientemente de la etiología y del mecanismo patogénico subyacente. Los síntomas oculares, tales como rinoconjuntivitis, se manifiestan de manera asociada aunque en menor frecuencia. Estos síntomas deben estar presentes al menos dos días consecutivos con una duración mínima de una hora<sup>2,3</sup>.

#### Epidemiología

Se trata de un problema de salud global cuya prevalencia va en aumento. En el año 2008 se estimaba que más de 600 millones

de personas en todo el mundo se encontraban afectadas<sup>4</sup>, mientras que en el año 2016 la prevalencia estimada era del 10-20 % de la población global<sup>5</sup>. Este aumento progresivo ha hecho que se sitúe entre los 10 principales motivos de consulta en Atención Primaria<sup>6</sup>.

En Europa se estima una media del 25 % con un gradiente norte-sur; en España es del 21,5 %, con una media de edad de 31,3 años<sup>7-9</sup>.

Su incidencia es máxima en adolescentes y adultos jóvenes, y es rara su aparición en edades tempranas y en mayores de 35 años. La forma de presentación más común es como una infección de vías respiratorias altas con una incidencia de 2-5 episodios/año en adultos y de 7-10 en niños<sup>10</sup>.

La repercusión negativa sobre la calidad de vida guarda una fuerte relación con afectación del rendimiento laboral y escolar y, como resultado, se estiman importantes pérdidas económicas<sup>6,11</sup>.

#### Clasificación

A la hora de abordar esta patología han de tenerse en cuenta tanto criterios feno-

típicos (manifestaciones clínicas) como endotípicos (mecanismos fisiopatológicos, celulares o moleculares subyacentes), los cuales se han convertido en prioridad de investigación, ya que la búsqueda de biomarcadores y dianas terapéuticas se considera la medicina del futuro debido a la ausencia del dinamismo característico de las manifestaciones clínicas.

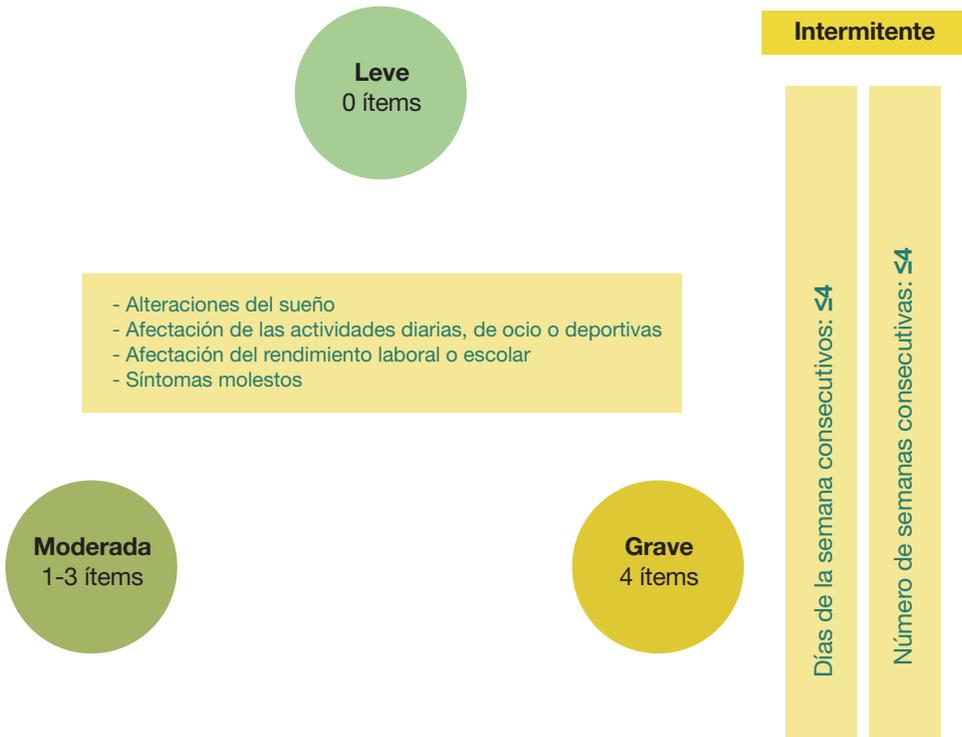
El endotipo de la rinitis alérgica se caracteriza por una inflamación eosinofílica mediada por anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) que se desencadena debido a una exposición a alérgenos ambientales. La sintomatología es secundaria a una reacción inmunitaria de hipersensibilidad tipo 1 frente a alérgenos mediada por IgE. Esta reacción

consta de dos etapas: de sensibilización (fase inicial, donde se generan anticuerpos IgE frente al alérgeno) y clínica (fase en la que se producen los síntomas tras exposiciones repetidas).

Existen diversas clasificaciones basadas en los criterios fenotípicos (etiología, patogenia, asociación con fármacos, etc). No obstante, y dada su utilidad por ser una clasificación clínica, nos centraremos en la propuesta por la guía Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)<sup>7</sup> siguiendo criterios de duración y gravedad (figura 1):

- **Criterios de duración.** Se valora el número de días a la semana con síntomas y el número de semanas consecutivas

**Figura 1. Clasificación clínica de la rinitis según su gravedad y duración.**



sintomáticas. Si en ambos casos son  $\leq 4$ , se clasifica como intermitente; si por el contrario es  $> 4$ , se clasifica como persistente.

- **Criterios de gravedad.** Se divide en tres categorías: leve, moderada y grave. Para incluirla en una u otra categoría se valoran cuatro ítems: alteración del sueño; afectación de las actividades cotidianas, de ocio o deportivas; afectación del rendimiento escolar o laboral y si los síntomas son molestos. Si ningún ítem está presente, se clasifica como leve; entre uno y tres ítems, como moderada; y con los cuatro ítems, como grave.
- Estos ítems se han validado tanto en población infantil como adulta (estos últimos con y sin tratamiento)<sup>2</sup>.

Según Alergológica 2015<sup>12</sup> y de acuerdo con la ARIA modificada<sup>13</sup>, aproximadamente el 8 % de los pacientes con rinitis alérgica en nuestro país tendría una rinitis grave, más del 60 % presentaría una rinitis moderada persistente y en un 30 % se clasificaría como leve.

La realización de pruebas cutáneas de punción intraepidérmica (*prick test*) o la determinación de IgE específica sérica son las pruebas más costo-efectivas para el diagnóstico etiológico de la rinitis<sup>2</sup>.

## RELACION DE LA RINITIS CON EL ASMA

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la rinitis y el asma con frecuencia coexisten<sup>14</sup>. Son muchos los factores comunes entre ambas patologías, tanto en el aspecto epidemiológico como en el genético y el fisiopatológico, lo que ha llevado a considerarlas diferentes manifestaciones de una única entidad de la vía respiratoria<sup>15,16</sup>.

En torno a un 80 % de los pacientes con asma tiene rinitis. Por otra parte, un 20 % de la población padece rinitis y, entre ellos, la prevalencia de asma varía entre un 15 y 40 %, y es más frecuente si la rinitis es grave y persistente que si es estacional, y tanto en la rinitis alérgica como no alérgica, por lo que esta relación es independiente de la presencia o no de atopia<sup>17,18</sup>. Asimismo, otras afecciones nasosinusales como la poliposis y la sinusitis crónica también se asocian con frecuencia al asma, y la intensidad de la rinitis se relaciona directamente con la gravedad del asma<sup>19,20</sup>.

La mucosa nasal y bronquial comparte un mismo epitelio pseudoestratificado columnar ciliado. El infiltrado inflamatorio es similar, y se encuentran los mismos mediadores inflamatorios<sup>21</sup>. No obstante, la magnitud de la inflamación puede ser diferente. También cabe resaltar por su repercusión clínica el alto grado de vascularización de la mucosa nasal (sinusoides venosos), cuya alteración puede provocar obstrucción nasal, y la presencia de músculo liso en los bronquios, lo cual explica la broncoconstricción en el asma. Los mecanismos exactos de la interrelación de la rinitis/asma no están aún definitivamente aclarados. En la enfermedad alérgica respiratoria destaca la propagación sistémica de la respuesta inflamatoria eosinofílica bidireccional entre la mucosa nasal y bronquial<sup>22</sup>. Se ha demostrado la presencia de inflamación bronquial después de la exposición nasal a un alérgeno, así como inflamación nasal después de provocaciones bronquiales. Por ello, hoy en día la rinitis alérgica se considera un factor de riesgo independiente para padecer un asma alérgica. Pero este modelo fisiopatológico no es aplicable a la rinitis no alérgica.

En el asma laboral, por exposición a sustancias alergénicas en el trabajo (ácaros de almacenamiento, harina de trigo, etc.), con

frecuencia los síntomas nasales preceden a los bronquiales.

Sin embargo, la respuesta bronquial y nasal es diferente ante el ejercicio. Mientras que en la mayoría de asmáticos disminuye el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en todo sujeto sano o con enfermedad respiratoria las resistencias nasales disminuyen por un aumento del volumen con el ejercicio.

En lo que atañe al tratamiento, se sugiere que el manejo del paciente con alergia respiratoria debe hacerse de forma integral y en función de su gravedad<sup>23</sup>. Diversos trabajos han demostrado mejoría clínica y de la inflamación bronquial tras tratar la rinitis con antileucotrienos (anti-LT), antihistamínicos y corticoides intranasales<sup>24</sup>. Asimismo, la inmunoterapia parece modificar la historia natural de la enfermedad alérgica respiratoria y prevenir la aparición de asma en sujetos con rinitis<sup>25</sup>.

El documento ARIA<sup>7</sup> apoya la teoría de que asma y rinitis son manifestaciones de una misma enfermedad respiratoria («una vía respiratoria, una enfermedad») y por ello propone tres aspectos que se deben considerar en los pacientes con enfermedad respiratoria alérgica:

- Se debe evaluar a los pacientes con rinitis persistente sobre la presencia de asma.
- Se debe evaluar a los pacientes con asma persistente sobre la presencia de rinitis.
- Una estrategia terapéutica adecuada debe combinar el manejo de las vías respiratorias superiores e inferiores en términos de eficacia y seguridad.

Sin embargo, son precisos más estudios para establecer los mecanismos fisiopatogénicos, histopatológicos, clínicos y terapéuticos entre rinitis no alérgica y asma.

## ASMA GRAVE, PÓLIPOS NASALES E INTOLERANCIA A LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

### Introducción

La **enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico** (EREA) es una entidad crónica comúnmente caracterizada por asma bronquial, **rinosinusitis crónica** (RSC) con **pólipos nasales** (PN) y reacción de hipersensibilidad de la vía aérea al ácido acetilsalicílico (AAA), así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX)<sup>26-28</sup>. Se encuentra dentro del amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Definida por primera vez por Widal et al. en 1922<sup>29</sup>, no fue reconocida hasta 1968, cuando Samter y Beer<sup>30</sup> describieron a un grupo de pacientes con PN, asma y sensibilidad al AAA (síntomas conocidos como la triada de Samter). Se trata de una reacción de hipersensibilidad a AINE no mediada por un mecanismo inmunológico específico que aparece entre 30-60 minutos (cuando se alcanza la concentración sistémica) y hasta 3 horas tras la ingesta del fármaco, como, por ejemplo, dosis terapéuticas de AAA u AINE<sup>28</sup> tipo ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco o de dosis altas de paracetamol (>1000 mg). Cabe recordar que, en la mayoría de los casos, los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 son bien tolerados; no obstante, existe un riesgo teórico con los inhibidores duales tipo meloxicam, especialmente en dosis altas<sup>30</sup>.

### Epidemiología

Dependiendo de la metodología empleada, se estima que la EREA puede afectar

al 5,5-12,4 % de la población general, prevalencia que aumenta al 7,5 % en pacientes con asma<sup>31</sup> y llega hasta el 14,8 % en el asma grave. Entre los pacientes con RSC con PN se calcula que puede ser del 8,7 %<sup>32</sup>.

Las mujeres con EREA tienen más probabilidades de desarrollar asma perimenstrual y de aumentar los síntomas sinusales con la menstruación<sup>33</sup>, por lo que se les debería informar acerca del posible empeoramiento de los síntomas respiratorios con la menstruación.

### Fisiopatología

Actualmente, la fisiopatología de la enfermedad no está completamente entendida y, aunque la identificación de un desequilibrio en un único mecanismo patológico pareciera ser poco probable<sup>34</sup>, se ha sugerido un papel importante en la **alteración de la regulación del metabolismo del ácido araquidónico**, que produce desequilibrios en la síntesis de eicosanoides, leucotrienos (LT) y prostaglandinas, presentando un incremento de los LT y una disminución de las prostaglandinas antiinflamatorias<sup>35,36</sup>, por lo observado en grupos de individuos con asma y reacciones de hipersensibilidad frente a individuos con asma tolerantes y sin asma<sup>37</sup>. Los pacientes con EREA muestran incremento basal en los niveles de los productos de la activación de mastocitos (**histamina, triptasa y LT**) en fluidos nasal y urinario cuando se contrastan con pacientes asmáticos tolerantes<sup>38,39</sup>. Hasta un 70 % de los pacientes con este diagnóstico presentan polimorfismo genético del gen de la LCT4 sintasa presente en eosinófilos y mastocitos. Además, hay dos variantes de la expresión de los genes de la COX-1 que han demostrado relación con la EREA<sup>40</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Se manifiesta, principalmente, con obstrucción bronquial, disnea, tos, sibilancias, congestión nasal y rinorrea, que en algunos casos requiere intervención urgente por presentar reacciones graves aunque raramente mortales<sup>41</sup>. También pueden aparecer síntomas cutáneos y gastrointestinales en un subgrupo de pacientes<sup>42</sup>.

Los síntomas nasales pueden comenzar como rinitis leve relacionada con anosmia, la cual progresa a pansinusitis persistente grave y PN con crecimiento rápido posterior a la polipectomía<sup>43</sup>. Los primeros síntomas nasales son la obstrucción y la rinorrea crónica, generalmente de inicio en la tercera década de la vida<sup>26</sup>. También pueden presentar dolor facial, goteo posnasal, cefalea, rinorrea purulenta, dolor dental, sensación de presión ótica y halitosis. Por la alteración del sueño, los pacientes pueden referir además somnolencia diurna<sup>43</sup>. Se considera una enfermedad de la vía aérea superior grave cuando no se logra un adecuado control de los síntomas a pesar de un adecuado tratamiento médico<sup>44</sup>.

**Los PN** de estos pacientes pueden protruir anteriores en las fosas nasales o posteriores a la nasofaringe<sup>43</sup>. La histología generalmente informa de abundante infiltrado eosinófilo, al igual que la citología de secreción nasal, en la que además se pueden encontrar productos de la activación de eosinófilo como la proteína catiónica del eosinófilo. Típicamente, estos pacientes requieren múltiples intervenciones quirúrgicas<sup>45</sup>.

El asma no siempre está presente; generalmente, se inicia en la vida adulta, es persistente, grave y difícil de tratar. Se manifiesta entre uno a tres años después del desarrollo de los síntomas nasales, aunque puede

aparecer concomitantemente o previo a estos. Las exacerbaciones son frecuentes y están relacionadas con los episodios de sinusitis<sup>45</sup>. La función pulmonar muestra aumento del volumen residual con disminución de la capacidad de difusión, producto del incremento del remodelamiento bronquial<sup>46,47</sup>. Estos pacientes se caracterizan por un mayor número de visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y uso de esteroides orales<sup>43,45</sup>.

## Diagnóstico

Actualmente, el diagnóstico se basa en una detallada anamnesis. Una historia clínica de reacción de hipersensibilidad tipo exacerbación del asma o rinitis secundaria al consumo de AINE es altamente sugestiva de EREA, especialmente si hay anosmia y PN, que se visualizan en la rinoscopia anterior, la fibronasolaringoscopia o la tomografía computarizada. La probabilidad de tener un resultado positivo es del 42 % en pacientes con historia de asma y PN tolerantes al AAA, que aumenta al 80 % cuando se asocia con reacciones de hipersensibilidad y hasta el 82 % si hay dos o más reacciones, pero puede ser hasta del 100 % si las reacciones han sido graves. Sin embargo, el 16 % de los asmáticos puede presentar una EREA por broncoespasmo secundario a la ingesta de AAA<sup>48</sup>, y el 15 % de los pacientes puede no ser consciente de su intolerancia. Pacientes con pólipos y asma puede que nunca hayan consumido ningún AINE o que su consumo sea ocasional, de forma que no perciban los efectos adversos. El uso de modificadores de los LT puede inhibir por completo las manifestaciones clínicas. Además, pacientes con una enfermedad grave pueden tener dificultades para percibir un cambio agudo de la función pulmonar tras el consumo de los medicamentos<sup>49</sup>.

Para confirmar o excluir el diagnóstico es necesaria, en la mayoría de los casos, la realización de una prueba de provocación diagnóstica<sup>50</sup>. Esta prueba consiste en la exposición controlada con un AINE, preferiblemente AAA<sup>51</sup>. Se puede llevar a cabo por vía oral, bronquial (inhhalada), nasal o intravenosa (las tres primeras son las más extendidas), y las ha de realizar personal cualificado con el equipamiento adecuado para controlar las posibles reacciones. La determinación de la concentración de LT en orina puede ser un factor que mejore la predicción del diagnóstico de EREA<sup>52</sup>.

## TRATAMIENTO

### Rinosinusitis aguda

El tratamiento se basa en una combinación de la educación del paciente para la evitación de alérgenos además de farmacoterapia:

- La irrigación salina nasal puede utilizarse para aliviar los síntomas<sup>53</sup>.
- Antihistamínicos orales H1 de segunda generación (cetirizina, desloratadina, ebastina, levocetirizina, loratadina o rupatadina) presentan menos efectos secundarios. Los antihistamínicos tópicos (azelastina, levocabastina, olopatadina o ketotifeno) son eficaces en la rinitis alérgica.
- Opcionalmente, pueden utilizarse corticoides nasales (CN)<sup>54</sup>: mometasona, budesonida, ciclesonida, flicasona o triamcinolona. El mayor beneficio lo obtienen los pacientes con rinitis alérgica subyacente con dosis de 220 µg de mometasona (dos inhalaciones en cada fosa nasal) una vez al día o equivalente de otros CN.
- Descongestionantes intranasales (oximetazolina y xilometazolina) se pueden utilizar en un período corto de tiempo para evitar una rinitis medicamentosa.

- Descongestionantes orales (fenilefrina y pseudoefedrina) asociados o no a anti-histamínicos no están exentos de efectos secundarios sistémicos.
- Cromonas (cromoglicato sódico): 3-4 pulverizaciones al día en cada fosa nasal.
- Anticolinérgico tópico (bromuro de ipratropio): 0,30 mg/ml, 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 2-3 veces al día alivia la rinorrea.
- Azelastina (137 µg) + propionato de fluticasona (50 µg) tópica en caso de rinitis alérgica estacional moderada-grave o perenne con una insuficiente respuesta a antihistamínicos y CN por separado. Una dosis en cada fosa nasal cada 12 horas.
- Analgésicos/antipiréticos en caso necesario.
- Considerando la resistencia a los antibióticos y la muy baja incidencia de complicaciones graves, se deben evitar los antibióticos en personas con rinosinusitis aguda no complicada<sup>55</sup>.
- Anti-IgE (omalizumab) en aquellos pacientes en los que no se consiga un control de la enfermedad con dosis altas de corticoides.
- La inmunoterapia específica con alérgenos está indicada en la rinitis intermitente moderada o grave y en la rinitis persistente leve, moderada o grave.
- Deben tratarse la poliposis nasal si está presente.

### Poliposis nasal

Los objetivos del tratamiento de la poliposis nasal son eliminar la inflamación sinusal y los PN, restablecer la respiración nasal, restaurar el sentido del olfato y prevenir las recurrencias:

- CN en dosis altas y de forma prolongada<sup>56</sup> (400 µg de mometasona [4 inhalaciones en cada fosa nasal] una vez al día o equivalente de otros CN) son el tratamiento médico de elección. Reducen la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea.
- En pacientes más graves, el tratamiento con corticoides por vía oral en ciclos de corta duración (dos semanas) ha demostrado ser beneficioso; se ha mantenido la mejoría sintomática más allá del tiempo de tratamiento<sup>57</sup>. Deben seguirse de tratamiento tópico a largo plazo. Mejoran todos los síntomas incluyendo la pérdida del olfato, además de reducir el tamaño de los pólipos. Pueden realizarse varias tandas de tratamiento al año.
- La cirugía endoscópica funcional se lleva a cabo en los pacientes más graves que no responden a otros tratamientos<sup>58</sup>. Tras la cirugía debe emplearse un tratamiento médico con CN para prevenir las recidivas y mejorar sus resultados.
- La desensibilización a la AAA puede disminuir la necesidad de polipectomías y cirugía sinusal en pacientes con EREA<sup>59</sup>.

### Rinosinusitis crónica

Hablamos de RSC cuando los síntomas persisten más de 12 semanas. En el 20 % de los casos se asocia a la presencia de PN, que son más frecuentes en pacientes con asma persistente y en EREA. En estos casos, además de los tratamientos previos recomendaremos:

- Están indicados los CN a largo plazo en la dosis indicada en el apartado anterior. Es muy importante su correcta aplicación: una vez pulverizada la dosis de corticoide, la cabeza debe desplazarse hacia atrás durante uno o dos minutos.
- Pueden recomendarse lavados nasales con suero salino.
- Antagonistas de los receptores de LT (montelukast, zafirlukast): 10 mg/día.

- La terapia biológica podría tener un papel en un futuro en el tratamiento de la poliposis grave<sup>60</sup>.

## Tratamiento contra la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico

Es multidisciplinario y depende del estado y la gravedad del paciente.

**La evitación del uso de AINE que inhiben la COX-1** es clave en el tratamiento de la EREA. Estos pacientes pueden usar paracetamol como analgésico sin superar la dosis de 650 mg. Si es necesario un nivel de analgesia mayor, se puede recurrir al uso de tramadol, opiáceos y AINE inhibidores específicos de la COX-2 (etoricoxib o celecoxib) tras comprobar su tolerancia<sup>61</sup>. En la mayoría de los casos, los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 son bien tolerados; no obstante, existe un riesgo teórico con los inhibidores duales tipo meloxicam, especialmente en dosis altas.

**La desensibilización con AAA** en determinados pacientes con EREA moderada a grave puede resultar eficaz, ya que reduce significativamente los síntomas<sup>62</sup>. Requiere una administración progresiva de AAA en dosis bajas. Recientemente, se ha conseguido realizar este proceso de forma segura en un entorno ambulatorio que se puede completar en 1 día en pacientes con asma estable y volumen espiratorio forzado en el primer segundo  $\geq 70$  %<sup>63</sup>. Mientras este tratamiento diario se mantiene, el paciente puede tolerar la administración de otros AINE<sup>61</sup>.

**El tratamiento medicoquirúrgico** de las patologías de base del paciente (poliposis nasal, asma, etc.) forma parte también del abordaje del paciente<sup>64</sup>.

Complementar el tratamiento con el uso de antagonistas receptores de LT puede ser eficaz en aquellos pacientes que presentan una mayor producción de LT<sup>65</sup>.

Recientes estudios demuestran que el omalizumab puede ser un tratamiento complementario para la EREA<sup>66,67</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

A aquellos pacientes con RSC sintomática que no responde al tratamiento médico adecuado debemos derivarlos a Otorrinolaringología para valorar un tratamiento quirúrgico para su rinosinusitis o PN. Los avances en endoscopia nasal y la tomografía computarizada permiten al cirujano más precisión en la intervención quirúrgica, con mejores resultados.

El tratamiento quirúrgico mejora los síntomas nasosinusales<sup>68</sup>, pero no es tan efectivo en cuanto a la mejoría de apneas<sup>69</sup>. Igualmente, hay que tener en cuenta las recaídas, sobre todo en el caso de PN, por lo que tras la cirugía se debe recomendar continuar con los CN<sup>70</sup>.

Algunos pacientes asmáticos empeoran tras la intervención quirúrgica<sup>71</sup> por un cambio en el perfil de liberación de citocinas y LT<sup>72,73</sup>, por lo que se recomienda la administración de corticoides orales y anti-LT en los pacientes que vayan a someterse a una cirugía de la vía respiratoria superior.

## Tratamiento integral de la vía respiratoria

No solo el asma ha mostrado una elevada comorbilidad con la patología nasosinusal, también lo han hecho otras enfermedades, como se ha visto en aquellos

pacientes que padecen bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística. Los síntomas nasosinusales, y especialmente en aquellos pacientes con PN, pueden afectar en mayor medida a su calidad de vida que las propias limitaciones de las enfermedades, como en el caso del asma. Por este

motivo se debe valorar a estos pacientes de forma multidisciplinar, para poder así controlar su sintomatología. Debe haber una implicación por parte de Atención Primaria, Otorrinolaringología, Neumología y Alergología y valorar conjuntamente a estos pacientes para mejorar, en definitiva, su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Federation of Allergy, Asthma and Clinical Immunology Societies. 2019 World Allergy Organization. Disponible en: URL: [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org). Último acceso: 29 de marzo de 2020.
2. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
3. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(Suppl 19):1-34.
4. Lluch Bernal MM. Actualización en rinitis. *Medicina Respiratoria* 2017;10:41-54.
5. Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Prim Care* 2016;43:465-75.
6. De la Hoz Caballer B, Rodríguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolín-Amérigo D, Colás C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:390-4.
7. Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
8. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
9. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:327-34.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012;50(Suppl 23):S1-299.
11. Zuberbier T, Lötval J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014;69:1275-9.
12. Alergológica 2015: factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015. SEIAC; 2015.
13. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadaño E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:359-65.
14. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-5.
15. Blaiss MS. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:35-40.

16. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A. La relación entre rinitis y asma: ¿eso es todo? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2014;71:111-21.
17. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Med* 2006;6(Suppl 1):S4.
18. Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:567-73.
19. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2005;41:569-78.
20. Vandenplas O, Dramaix M, Joos G, Louis R, Michils A, Verleden G, et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy* 2010;65:1290-7.
21. Bousquet J, Vignola A, Leynaert B, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:733-41.
22. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
23. Passalacqua G, Canonica GW. Treating the allergic patient: think globally, treat globally. *Allergy* 2002;57:876-83.
24. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68:569-79.
25. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96:91-100.
26. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1292-300.
27. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease-new prime suspects. *N Engl J Med* 2016;374:484-8.
28. Steinke JW, Negri J, Liu L, Payne SC, Borish L. Aspirin activation of eosinophils and mast cells: implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Immunol* 2014;193:41-7.
29. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
30. Samter M, Beers R. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
31. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 676-81.
32. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of aspirin-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:681-91.
33. Eid RC, Palumbo ML, Cahill KN. Perimenstrual Asthma in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019. [Epub ahead of print.]
34. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR. Lipid mediators in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:749-63.
35. Mastalerz L, Tyrak KE, Ignacak M, Konduracka E, Mejza F, Ćmiel A, et al. Prostaglandin E 2 decrease in induced sputum of hypersensitive asthmatics during oral challenge with aspirin. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74:922-32.
36. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:441.
37. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1025-9.

38. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of benefit with aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:735-47.
39. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:130-5.
40. Ayuso P, Plaza-Serón MDC, Blanca-López N, Doña I, Campo P, Canto G, et al. Genetic variants in arachidonic acid pathway genes associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Pharmacogenomics* 2015;16:825-39.
41. Izquierdo Domínguez A, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, Ortega N, et al. Position Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests with Aspirin/Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;30.
42. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
43. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps: a fatal combination. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:817-910.
44. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2017;124:428-33.
45. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:113-24.
46. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:407-13.
47. Schmidt JT, De-Bruïne FT, Van-Buchem MA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
48. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:420-5.
49. Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:537-45.
50. Williams AN. Diagnostic Evaluation in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:657-68.
51. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-7.
52. Bochenek G, Stachura T, Szafranec K, Plutecka H, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:528-35.
53. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4: CD006821.
54. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Krampner M. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:598-609.
55. Lemiengre MB, Van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD006089.
56. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for

- nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006549.
57. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD005232.
  58. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol* 2006;20:506-19.
  59. Kwah JH, Peters AT. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:380-4.
  60. Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps-state of the art. *World Allergy Organ J* 2019;12:100050.
  61. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:40-5.
  62. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schünemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9: 1409-19.
  63. DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, Laidlaw T. A 1-Day, 90-Minute Aspirin Challenge and Desensitization Protocol in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1174-80.
  64. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S87-90.
  65. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska EWA, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
  66. Jean T, Eng V, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg B, Jau Yang S, et al. Effect of omalizumab on outcomes in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:316-20.
  67. Phillips-Angles E, Barranco P, Luch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:842-5.
  68. Veloso-Teles R, Cerejeira R. An endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical outcome and predictive factors of recurrence. *J Rhinol Allergy* 2017;31:56-62.
  69. Sukato DC, Abramowitz JM, Boruk M, Goldstein NA, Rosenfeld RM. Endoscopic sinus surgery improves sleep quality in chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158:249-56.
  70. Juan F, Ayiheng Q, Yuqin F, Hua Z, Jun Y, Bin H. Risk Factors of chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery. *Med Sci Monit* 2017;23:1064-8.
  71. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:277-83.
  72. Wang X, Zhao C, Ji W, Xu Y, Guo H. Relationship of TLR2, TLR4 and tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1199-212.
  73. Pace E, Scafidi V, Di Bona D, Siena L, Chiappara G, Ferraro M, et al. Increased expression of IL-19 in the epithelium of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Allergy* 2012;67:878-86.

## Capítulo 9. Asma y situaciones especiales

Coordinador: Raúl de Simón Gutiérrez

Autores: Raúl de Simón Gutiérrez, Itxaso Orue Rivero, Ana Sanz Bas, María del Carmen Sánchez Pérez, Gilbert Sergio Minong, Pablo Panero Hidalgo

### ASMA OCUPACIONAL

El asma ocupacional (AO) se define como cualquier asma inducida por la exposición laboral y provocada por agentes que se encuentran presentes exclusivamente en el lugar de trabajo. Aunque se considera una entidad propia, el AO queda englobada dentro de un grupo más amplio y heterogéneo denominado asma relacionada con el trabajo. Esas otras formas de asma relacionada con el trabajo se conocen como asma agravada por el trabajo y se refieren a individuos con asma preexistente o concomitante en los cuales esta patología se agrava en el lugar de trabajo (figura 1)<sup>1-3</sup>.

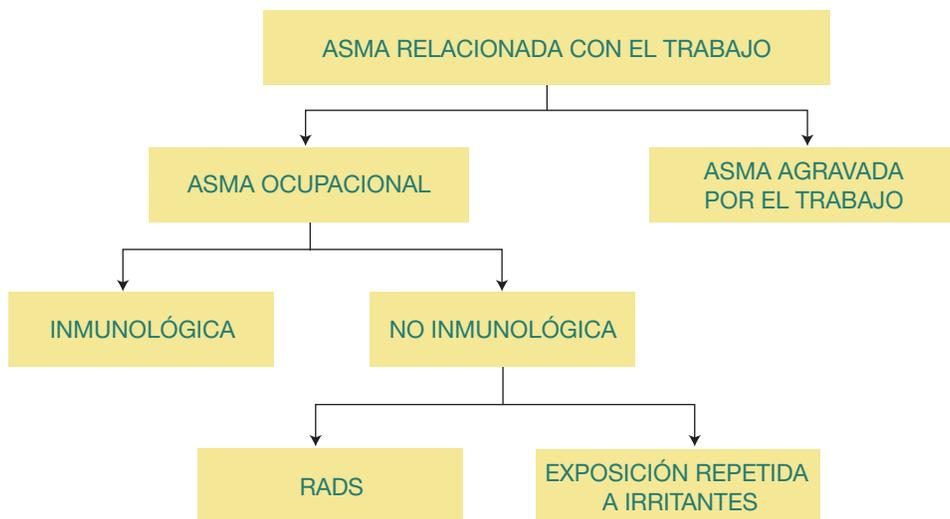
El AO es, posiblemente, la patología ocupacional más prevalente en la actualidad en los países industrializados. Se calcula que en torno a un 15 % de todos los diagnósticos de asma podrían corresponder a AO<sup>4,5</sup>.

Se han descrito numerosos factores de riesgo implicados en su aparición, entre los que destacan la presencia de atopia<sup>6</sup>, la intensidad de la exposición<sup>7</sup>, el tabaquismo activo<sup>8</sup> y diversos condicionantes genéticos<sup>9</sup>.

El AO debe sospecharse en todo trabajador con síntomas de asma mal controlada

y de comienzo abrupto y, frecuentemente, se presenta en un adulto sin antecedentes de enfermedades alérgicas. La historia laboral detallada es un dato imprescindible en el manejo de todos los trabajadores con síntomas respiratorios, el cual muestra una latencia entre el inicio del trabajo y la aparición de síntomas muy variable. No obstante, no toda el asma relacionada con el trabajo es AO. Para confirmar el diagnóstico se requiere, en primer lugar, confirmar el diagnóstico de asma y, en segundo lugar, confirmar la relación con el medio laboral; para ello es esencial la prueba de provocación bronquial específica. Si la prueba da positivo, es definitiva para su diagnóstico y permite reconocer el agente implicado, identificar nuevos agentes responsables y establecer los mecanismos patogénicos. En este sentido, se reconocen dos mecanismos en su etiopatogenia. El inmunológico, que aparece tras un período de latencia y puede ser causado por agentes mediado por inmunoglobulina E (IgE)/no mediado por IgE. El no inmunológico, en cambio, hace referencia únicamente a agentes irritantes, tanto *reactive airway disease syndrome* (exposición única o múltiple a dosis altas) como *low dose irritant induced asthma* (exposición prolongada a dosis bajas)<sup>10,11</sup>.

Figura 1. Clasificación del asma relacionada con el trabajo<sup>3</sup>.



RADS: reactive airway disease syndrome.

Asimismo, las sustancias que inducen el AO pueden ser de alto peso molecular, en cuyo caso suele estar implicada una respuesta mediada por IgE, o de bajo peso molecular, con un mecanismo etiopatogénico más incierto.

Por otra parte, cuando la sospecha de AO sea elevada, puede ser útil aplicar intervenciones de cribado mediante el registro diario del flujo espiratorio máximo. La monitorización del flujo espiratorio máximo diario durante períodos de trabajo y de baja laboral tiene una sensibilidad del 70-73 % y una especificidad del 82-100 %<sup>12,13</sup>. No obstante, para aquellas situaciones donde sea necesario confirmar el diagnóstico, sería recomendable su derivación a unidades específicas de salud laboral.

Respecto al tratamiento, las primeras medidas que se deben adoptar serán evitar la exposición al agente causal, el retiro temprano de la exposición y el tratamien-

to precoz de los síntomas, con lo que se pueden mejorar las probabilidades de recuperación. Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA) proporcionan un alivio rápido de los síntomas, pero su uso en monoterapia se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones y una función pulmonar disminuida. Por otra parte, los esteroides inhalados mejoran la situación clínica de los pacientes con AO inducida por agentes de alto peso molecular cuando se instauran de una forma temprana.

## ASMA Y EMBARAZO

En el mundo, el asma en la mujer embarazada tiene una prevalencia del 1,7-8 % y supone la comorbilidad más frecuente durante este período<sup>14</sup>. El asma se asocia significativamente a la incidencia de diabetes gestacional, hemorragia pre y posparto, desprendimiento de placenta, rotura prematura de membranas y al parto por cesárea<sup>15</sup>. Un ter-

cio de las mujeres asmáticas presentará un empeoramiento de sus síntomas basales durante el embarazo<sup>16</sup>. La guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019 considera el embarazo un factor de riesgo para sufrir exacerbaciones<sup>17</sup>. Las agudizaciones y los estadios graves de asma se asocian significativamente a parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>18</sup>. Pese a la evidencia de que el mal control de la enfermedad aumenta el riesgo de complicaciones, existe una mala adherencia al tratamiento<sup>19,20</sup>. Ello se debe en parte al miedo y la creencia de las pacientes de que la medicación puede causar complicaciones en el feto, aunque también al desconocimiento de los profesionales sanitarios sobre el tratamiento más adecuado y la falta de claridad en la información que ofrecen<sup>21</sup>. En un estudio realizado en España se elaboró una encuesta dirigida a 1000 médicos de especialidades de neumología, medicina de familia, alergología y ginecología/obstetricia. Se observó que el 64 % de ellos raramente seguía las recomendaciones de las guías para el manejo del asma en la mujer embarazada y solo el 56 % afirmó que continuaría el tratamiento farmacológico en pacientes estables<sup>22</sup>.

Por todo ello, el manejo terapéutico del asma en el embarazo supone un reto. Los profesionales deben conocer las recomendaciones de acuerdo con la evidencia disponible con el fin de ofrecer una información detallada y pactar un plan de tratamiento y seguimiento. El objetivo final es prevenir las agudizaciones y las complicaciones perinatales derivadas de un mal control de la enfermedad.

### Manejo terapéutico

La evidencia disponible sobre la seguridad de los fármacos indicados en el asma proviene fundamentalmente de estudios ob-

servacionales. En algunos se encuentran asociaciones significativas entre su uso y el riesgo de malformaciones congénitas. Se ha observado que este riesgo es dependiente de la dosis y aumenta en estadios más graves de la enfermedad. Sin embargo, no existen datos suficientes para determinar si los resultados se deben a la medicación, a la propia enfermedad o a factores de confusión no analizados (por ejemplo, la adherencia al tratamiento, la gravedad del asma o el uso de otros fármacos indicados para otras patologías)<sup>23,24</sup>. Una revisión Cochrane de 2014 de ocho ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales cinco evaluaban intervenciones farmacológicas, concluye que no existe evidencia robusta sobre los beneficios y riesgos del tratamiento recomendado y que se precisan de estudios de mejor calidad para definir cuál es el manejo óptimo del asma en el embarazo<sup>25</sup>.

Pese a la falta de evidencia de calidad, el tratamiento farmacológico del asma en la mujer embarazada se considera en general seguro. Las pacientes con buen control de la enfermedad deben continuar con el mismo tratamiento durante el embarazo, pues interrumpirlo aumenta el riesgo de agudizaciones. Se acepta que las exacerbaciones y el mal control de los síntomas suponen más riesgo para el feto que la propia medicación<sup>14,15,18,23</sup>.

La guía de la GINA de 2017 recomienda seguir el mismo algoritmo de tratamiento farmacológico en la mujer embarazada que en el resto de adultos<sup>26</sup>. La misma guía del año 2019 no incide en este punto. En 2011 se publicó un ensayo clínico aleatorizado que concluía que un algoritmo terapéutico basado en la fracción de óxido nítrico exhalado para ajustar la dosis de corticoides inhalados (CI) disminuye de forma significativa las agudizaciones y las hospitalizaciones neonatales y mejora la calidad de vida<sup>27</sup>.

La tabla 1 muestra una clasificación de los diferentes fármacos indicados en el asma de acuerdo con su categoría en la Food and Drug Administration (FDA), adaptada de Sala Marín y Martínez Moragón<sup>28</sup>. Cabe destacar que la budesonida es el glucocorticoide considerado de elección por presentar mayor cantidad de datos de seguridad gestacional publicados<sup>28</sup>. El uso de corticoides orales en el embarazo se ha asociado a parto pretérmino, bajo peso al nacer, preeclampsia y labio leporino, especialmente si se usan en el primer trimestre; este efecto es dependiente de la dosis. En cualquier caso, el algoritmo del tratamiento de la crisis asmática es el mismo en la mujer embarazada que en el resto de adultos, por lo que siempre que esté indicado su uso deben administrarse<sup>14,28</sup>.

Una revisión sistemática analizó 14 estudios de cohortes y 7 de casos controles que evalúan la seguridad del tratamiento con SABA y agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA) durante el embarazo. De los 21 estudios incluidos, en dos

de ellos se observaron aumentos significativos de malformaciones congénitas con el uso de fenoterol y LABA. En otro estudio se constató mayor incidencia de bajo peso al nacer en mujeres que recibían tratamiento con salmeterol en comparación con mujeres que solo se trataban con budesonida. No se observaron resultados significativos para otras variables. Sin embargo, los autores señalan que estos datos deben interpretarse con precaución, ya que la mayoría de estudios no dispone de un tamaño de población lo suficientemente grande como para obtener resultados significativos<sup>29</sup>.

Una vez pactado el tratamiento, se recomienda que el seguimiento en la mujer embarazada sea cada cuatro semanas<sup>17,19</sup>. La educación sanitaria en este colectivo debe considerarse como parte elemental del abordaje terapéutico. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos para evaluar su eficacia y coste-efectividad<sup>30</sup>. Las terapias no farmacológicas como los ejercicios de relajación muscular han demostrado eficacia en ensayos clínicos con una

**Tabla 1. Clasificación de los diferentes fármacos indicados en el asma de acuerdo con su categoría en la FDA.**

	Corticoides inhalados	SAMA	LABA	SABA	ARLT	Corticoides sistémicos	Anticuerpos monoclonales
<b>Categoría B* de la FDA</b>	Budesonida	Bromuro de ipratropio			Montelukast Zafirlukast		Omalizumab
<b>Categoría C** de la FDA</b>	Beclometasona Fluticasona Mometasona Ciclesonida		Salmeterol Formoterol	Salbutamol Terbutalina Albuterol		Prednisona Hidrocortisona Dexametasona Metilprednisolona	

Adaptada de Sala Marín et al.<sup>28</sup>.

\* Categoría B: no existe investigación rigurosa, no se han encontrado efectos adversos en humanos ni animales.

\*\*Categoría C: estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos.

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; FDA: Food and Drug Administration; LABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada; SABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta; SAMA: antagonistas de receptores muscarínicos de acción corta.

población de estudio pequeña<sup>31</sup>, por ello la revisión Cochrane no concluye recomendaciones firmes al respecto.

## ASMA Y OBESIDAD

La obesidad es un gran problema de salud; y con respecto al asma, un factor de riesgo mayor para su aparición, así como un modificador de dicha enfermedad tanto en niños como en adultos<sup>32</sup>.

El asma es más difícil de controlar en pacientes obesos, y esto se puede relacionar con diferentes tipos de inflamación de la vía aérea, las comorbilidades existentes en el mismo paciente (síndrome de apnea-hipopnea del sueño, enfermedad por reflujo gastroesofágico [RGE], etc.), factores mecánicos y otros que aún no están bien definidos. Además, la falta de forma física y la disminución del volumen pulmonar debido a la grasa abdominal puede contribuir a la disnea<sup>17</sup>.

Los obesos evidencian mayor riesgo para ser asmáticos y los asmáticos obesos tienen más síntomas, y sus exacerbaciones son más frecuentes y graves, llegando a tener entre 4-6 veces mayor riesgo de hospitalización respecto a los asmáticos con normopeso. Además, tienen disminuida la respuesta a diferentes fármacos y peor calidad de vida<sup>17</sup>.

La interrelación existente entre obesidad y la respuesta inflamatoria está empezando a entenderse. La actividad metabólica del exceso de tejido adiposo se combina con la disfunción inmunitaria subyacente en el asma potenciando la respuesta de la vía aérea a los cambios inducidos por diferentes agentes (antígenos, fármacos, polución, etc.) que causan el daño en el parénquima pulmonar<sup>33</sup>.

Es necesario para un diagnóstico adecuado poder documentar el índice de masa corporal del paciente. Además, deberemos confirmar el diagnóstico de asma con medidas objetivas de la limitación variable del flujo aéreo, debido a la existencia de otras potenciales causas de disnea y sibilancias en los pacientes obesos. El asma es más frecuente entre los obesos que en los no obesos; sin embargo, se dan fenómenos tanto de sobre como de infradiagnóstico entre la población obesa<sup>32</sup>.

Para el manejo terapéutico en estos casos, tal y como sucede con otros pacientes asmáticos, los glucocorticoides inhalados (GCI) son los fármacos de elección, aunque la respuesta a estos puede verse reducida<sup>32</sup>. Los asmáticos obesos responden peor a la medicación estándar (GCI, LABA-GCI). Los mecanismos que están detrás de la disminución de la respuesta a los GCI parecen estar relacionados con un incremento en la producción de mediadores inflamatorios en la obesidad (citoquinas). Esta modificación de la respuesta también está relacionada con la diferente patogénesis de la enfermedad<sup>31</sup>. La reducción de peso debería incluirse en el plan de tratamiento para estos pacientes, ya que algunos estudios sugieren que una pérdida de peso del 5 al 10 % puede producir una mejoría significativa en el control del asma<sup>34</sup>. En concreto, la pérdida de peso mejora el control de los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida y reduce la medicación necesaria en los pacientes obesos. El incremento de la actividad física exclusivamente no parece ser suficiente<sup>32</sup>; en general, puede mejorar los síntomas y el control del asma, especialmente cuando se combina con una intervención en la dieta (incluso para pacientes asmáticos no obesos). Los resultados más relevantes se han obtenido tras cirugía bariátrica, debido a la disminución del factor mecánico y de la

inflamación metabólica, siempre acompañada de cambios en la alimentación<sup>34</sup>.

## BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR EL EJERCICIO

### Generalidades

La práctica de ejercicio físico regular puede mejorar la capacidad funcional pulmonar y los síntomas del asma<sup>35-37</sup>. La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) incluye a los pacientes con o sin asma que presentan una obstrucción episódica aguda y transitoria de las vías áreas respiratorias que suele ocurrir unos minutos después del esfuerzo físico en forma de sensación disneica, sibilantes, tos y opresión torácica con un tiempo de remisión en torno a 60 minutos<sup>38-41</sup>.

Se estima que la BIE tiene una prevalencia del 5-20 % en la población general y alrededor de 90 % en pacientes asmáticos. La BIE se relaciona también con la rinitis alérgica y la atopia<sup>39,40</sup> y es más frecuente en niños, mujeres y en atletas practicantes de deportes de alta exigencia, con especial hincapié en deportes de invierno<sup>40-44</sup>. El impacto étnico, socioeconómico o las diferencias entre entorno urbano y rural no están claramente definidos<sup>41</sup>.

### Fisiopatología

En la actualidad, la teoría osmótica está considerada el principal mecanismo desencadenante de la BIE<sup>45</sup>. Se ha demostrado que la inhalación de grandes volúmenes de aire seco durante el ejercicio físico puede conducir a la deshidratación de la superficie de la vía aérea respiratoria, lo que conllevaría a la creación de un entorno hiperosmolar con consiguiente estimulación de media-

dores inflamatorios y broncoconstrictores a través de la activación de linfocitos T2, eosinófilos y desgranulación de mastocitos con liberación de leucotrienos, histamina, triptasa y prostaglandinas<sup>38,46</sup>.

La teoría térmica que defiende que la BIE ocurre por una hipertermia reactiva posterior a la inhalación de aire frío no puede explicar por sí sola gran parte de los procesos que ocasionan la BIE; sin embargo, ambas teorías parecen tener una relación sinérgica<sup>38,41,46</sup>.

También se estipula que la predisposición genética y la inhalación de alérgenos y de agentes ambientales tóxicos durante el ejercicio, así como las lesiones resultantes en el epitelio respiratorio, parecen tener un papel no despreciable en el desarrollo de la BIE en pacientes no asmáticos<sup>47-49</sup>.

### Diagnóstico

La predicción de la BIE a partir de la sintomatología es deficiente<sup>46</sup>. Para diagnosticar la BIE se debe registrar una caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo superior al 10 %, posterior a la realización de una prueba de provocación bronquial comparada con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo previo<sup>38,50-52</sup>. Las pruebas diagnósticas indirectas como las pruebas de ejercicio, la prueba de hiperpnea eucápnica voluntaria (HEV) y las pruebas hiperosmolares (que consisten en la inhalación del manitol o la nebulización de solución salina) reproducen de forma más precisa el efecto del ejercicio en las vías respiratorias, por lo que son más sensibles y específicas para el diagnóstico de la BIE que las pruebas directas como el test de metacolina o de histamina<sup>38,41,53-56</sup>.

Actualmente, las pruebas de esfuerzo en laboratorio son las más utilizadas en la prácti-

ca clínica<sup>38,41</sup>. La HEV, al requerir un manejo complejo, no está ampliamente implantada; sin embargo, es la prueba recomendada por el Comité Olímpico Internacional para el diagnóstico de la BIE en atletas<sup>57</sup>. En la actualidad no existen diferencias claramente establecidas entre la HEV y las pruebas de ejercicio en laboratorio<sup>58</sup>.

### Diagnóstico diferencial

En el caso de sospecha de BIE se deben considerar otros procesos como la obesidad, la falta de aptitud física, la obstrucción de la vía aérea central, el movimiento paradójico de las cuerdas vocales, la laringomalacia<sup>38,41,59</sup>, la anafilaxia inducida por el ejercicio, el reflujo gastro esofágico y la enfermedad pulmonar intersticial<sup>38,41</sup>.

### Tratamiento

En pacientes asmáticos, la BIE suele ser indicativa de un asma mal controlada, por lo que en estos casos se debe optimizar el tratamiento asmático de base<sup>38,41</sup>. El uso ocasional e intermitente de agonistas  $\beta_2$  inhalados es recomendable tanto en el tratamiento profiláctico unos minutos antes del ejercicio como para la reversión de los síntomas de la BIE<sup>38,60,61</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que el uso regular de los agonistas  $\beta_2$  puede conducir a la tolerancia y a la disminución de la eficacia<sup>38,41,62</sup>. No se recomienda el uso de LABA en monoterapia para el tratamiento de la BIE<sup>38,60</sup>. Se puede considerar el bromuro de ipratropio en pacientes que no responden a otros agentes, pero su capacidad de prevención de la BIE no es consistente<sup>38,41</sup>.

En pacientes asmáticos con BIE, los CI tanto en monoterapia como en combinación disminuyen la frecuencia y la intensidad de

la BIE<sup>63,64</sup>. También se recomienda el uso de CI en el caso de BIE sin asma que requieren agonistas  $\beta_2$  de forma regular, en pacientes con BIE moderada o grave y en aquellos con persistencia de la sintomatología a pesar del tratamiento con los agonistas  $\beta_2$ <sup>38,41</sup>. La adición de CI al tratamiento regular con agonistas  $\beta_2$  parece no disminuir la aparición de la tolerancia<sup>38</sup>. En el caso de pacientes con BIE y asma subyacente leve, el tratamiento con CI-formoterol a demanda y antes del ejercicio podría no ser inferior en la prevención del BIE frente al tratamiento con CI diario con SABA a demanda<sup>65</sup>.

El uso de los estabilizadores de mastocitos como las cromonas antes del ejercicio puede tener un efecto broncoprotector rápido, pero de corta duración. Existe una gran variabilidad entre los pacientes y entre los estudios, aunque su uso a largo plazo no produce tolerancia<sup>66</sup>.

Los antileucotrienos proporcionan una profilaxis parcial en la mitad de los pacientes, no revierten la broncoconstricción y su uso regular no conduce a la tolerancia, por lo que se pueden usar como tratamiento alternativo intermitente o regular, pautado en monoterapia o en combinación<sup>38,67-69</sup>.

El calentamiento previo al ejercicio podría disminuir la intensidad de la BIE<sup>69</sup>; la reducción de la ingesta de sodio, la ingesta de suplementos de aceite de pescado y el ácido ascórbico también parecen disminuir la gravedad de la BIE, pero faltan estudios sólidos<sup>70-72</sup>.

### Normativa antidopaje en el tratamiento del asma/ broncoconstricción inducida por el ejercicio en deportistas

La Agencia Mundial Antidopaje (AMA) es uno de los principales organismos que re-

gula el uso de los fármacos y métodos terapéuticos en los deportistas con asma/BIE; con este fin, recomienda el uso de medidas terapéuticas optimizadas y bien definidas, de ahí la necesidad de tener un diagnóstico rigurosamente establecido y actualizado<sup>73</sup>.

La lista de prohibiciones de la AMA en 2020 (tabla 2) incluye, por una parte, todos los agonistas  $\beta_2$  selectivos y no selectivos tanto durante el tiempo de competición como fuera de este; no obstante, permite el uso de salbutamol inhalado en una dosis máxima de 1600  $\mu\text{g}$  en 24 h en dosis divididas que no excedan 800  $\mu\text{g}$  a lo largo de 12 h. También permite el uso restringido de formoterol y salmeterol inhalado con una dosis máxima de 54 y 200  $\mu\text{g}$  en 24 h, respectivamente, y, por otra parte, la AMA prohíbe el uso de glucocorticoides sistémicos durante el tiempo de competición<sup>73,74</sup>.

La presencia de salbutamol o de formoterol en orina en una concentración superior a 1000 y a 40 ng/ml, respectivamente, se

considerará superior a la dosis terapéutica establecida, por lo que el deportista tendrá que someterse a un estudio farmacológico controlado<sup>2</sup>. El uso de nebulizador puede producir concentraciones urinarias por encima del límite de 1000 ng/ml<sup>74</sup>.

Si el deportista requiere el uso de un fármaco prohibido o el aumento de la dosis de un fármaco con uso restringido, tendrá que pedir una autorización de uso terapéutico. En el caso de uso de una sustancia o dosis prohibida de forma urgente sin una autorización de uso terapéutico previo, el paciente, tendrá que presentar dicha autorización retrospectiva lo más pronto posible<sup>73</sup>.

## ASMA E INTOLERANCIA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)

Véase el capítulo 8.

**Tabla 2. Lista de prohibiciones de fármacos en el tratamiento del asma en el paciente deportista (Agencia Mundial Antidopaje 2020<sup>73,74</sup>).**

Fármacos prohibidos siempre	Fármacos prohibidos en competición	Fármacos no prohibidos
<p><b>Todos los agonistas <math>\beta_2</math></b>                      Excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol por inhalación: dosis máxima de 1600 <math>\mu\text{g}</math> en 24 h, en dosis divididas que no excedan 800 <math>\mu\text{g}</math> a lo largo de 12 h empezando con cualquier dosis</li> <li>• Formoterol por inhalación: dosis máxima liberada de 54 <math>\mu\text{g}</math> en 24 h</li> <li>• Salmeterol por inhalación: dosis máxima de 200 <math>\mu\text{g}</math> en 24 h</li> </ul>	<p><b>Corticoides sistémicos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides inhalados</li> <li>• Anticolinérgicos</li> <li>• ARLT</li> <li>• Cromonas</li> <li>• Teofilinas</li> <li>• Agente anti-IgE</li> <li>• Antiinterleucina 5</li> </ul>

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; IgE: inmunoglobulina E.

## DISFUNCIÓN DE LAS CUERDAS VOCALES, MOVIMIENTO PARADÓJICO DE LAS CUERDAS VOCALES Y OBSTRUCCIÓN LARÍNGEA INDUCIBLE

La disfunción de cuerdas vocales (DCV) es una entidad clínica caracterizada por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas, que da como resultado una disminución del flujo aéreo y, en consecuencia, unas manifestaciones clínicas que consisten en episodios paroxísticos de disnea, ruidos respiratorios (sibilantes/estridor) y accesos de tos seca, lo que hace que se confunda frecuentemente con asma. La mayoría de los pacientes que tienen este problema se tratan como si fuesen asmáticos y se tarda en llegar a un diagnóstico entre 5 y 10 años. Otras veces pueden coexistir, condicionando un problema en el control de los síntomas asmáticos (asma de difícil control)<sup>75</sup>.

Mientras que la terminología DCV ha sido aceptada por Alergología y Neumología, Otorrinolaringología ha usado el término de movimiento paradójico de las cuerdas vocales. Más recientemente, la obstrucción laríngea inducible se ha sugerido como un término para describir la ubicación de la obstrucción de la vía aérea superior con mayor precisión, siendo transitoria y reversible dicha obstrucción en respuesta a estímulos externos (inducible), ya que la obstrucción funcional puede ocurrir en las áreas glótica y supraglótica de la laringe. Sin embargo, parece que la DCV, el movimiento paradójico de las cuerdas vocales y la obstrucción laríngea inducible continuarán utilizándose de manera intercambiable en el futuro. La prevalencia exacta se desconoce, pero en diversos estudios se ha estimado en un 4-6 %, y afecta más a mujeres y adultos. Una variante es la DCV asociada al ejercicio, que ocurre más comúnmente en adolescentes y adultos jóvenes<sup>76</sup>.

Los episodios de DCV se inician y se terminan espontáneamente. Se definen varios tipos de DCV dependiendo de los desencadenantes<sup>76,77</sup>:

- **DCV somática (psicogénica).** Antes conocido como *crup* histérico, al apreciarse que este trastorno era más habitual en pacientes con problemas de salud mental: trastornos de conversión, depresión mayor u trastornos de adaptación.
- **DCV espontánea.** La causa más probable es la hiperreactividad laríngea, que puede estar provocada por una variedad de desencadenantes irritantes y no irritantes. Se ha asociado con rinitis crónica y RGE.
- **DCV por irritantes respiratorios.** Suele aparecer ante la exposición al mismo irritante. El mecanismo exacto se desconoce.
- **Obstrucción laríngea inducida por ejercicio.** Definida como un estrechamiento transitorio inapropiado de la laringe durante el ejercicio. Es más frecuente en personas jóvenes y sexo femenino.

### Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de DCV combinan síntomas laríngeos y respiratorios con visualización laringoscópica de aducción inapropiada de las cuerdas vocales. Es patognomónica la presencia de aducción de los 2/3 anteriores de las cuerdas vocales y un cierre parcial en forma de rombo del tercio posterior. Igualmente, en ausencia de obstrucción glótica completa, la adducción parcial (>50 %) inspiratoria o espiratoria de las cuerdas vocales se considera diagnóstica para DCV. Dado que el curso es episódico, a veces la exploración puede ser totalmente normal. En estos casos y ante alta sospecha, se puede inducir una provocación previamente mediante el uso de irritantes (metacolina o histamina) o ejercicio.

La espirometría tras provocación puede mostrar (más raramente en asintomáticos) el aplanamiento o amputación del asa inspiratoria en la curva flujo/volumen de la espirometría, y el cociente entre el flujo medio espiratorio y el flujo medio inspiratorio  $>1$  pueden ser indicativos de patología obstructiva extratorácica, que se puede observar en algunos pacientes con DCV<sup>78</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico continúa siendo complicado, ya que la observación directa de la adducción es poco reproducible, y los hallazgos en la espirometría tienen un rendimiento discutible, por lo que actualmente se están desarrollando y validando cuestionarios clínicos con buenas sensibilidad y especificidad para diferenciar DCV de asma, como el índice de Pittsburgh, en el que se evalúan la existencia de disfonía, la ausencia de sibilancias, opresión en la garganta y que sea desencadenada por olores (tabla 3). Una puntuación  $\geq 4$  conlleva una sensibilidad del 83 % y un 95 % de especificidad para el diagnóstico de DCV (valor predictivo negativo): 96 %; valor predictivo positivo: 77 %) <sup>79</sup>.

## Tratamiento

Los pilares del tratamiento de la DCV implican enseñar al paciente técnicas de relajación de las cuerdas vocales y ejercicios de respiración (jadeo y respirar frunciendo los

labios, por ejemplo). Esto se utiliza junto con apoyo psicológico (terapia cognitivoconductual), foniatras, hipnoterapia y logopedas en casos difíciles. También pueden tener su utilidad los siguientes procedimientos:

- **Terapia con helio y oxígeno.** Esta terapia consiste en la administración de una mezcla de helio y oxígeno (heliox), que es menos densa que el aire y, por lo tanto, reduce la turbulencia en las vías respiratorias durante la inspiración. Proporciona un beneficio a corto plazo y puede ser útil en el proceso agudo<sup>80</sup>.
- **Agentes anticolinérgicos.** El ipratropio inhalado puede ser un tratamiento útil en pacientes con DCV inducido por el ejercicio<sup>80</sup>.
- **Toxina botulínica.** Una inyección intralaringea de toxina botulínica alivia los síntomas al bloquear la liberación de acetilcolina en la placa motora y crear una debilidad muscular laríngea, lo que facilita el flujo de aire inspiratorio y espiratorio. Estaría indicada en casos graves; sin embargo, los resultados son variables<sup>81</sup>.
- **Lidocaína tópica.** La aplicación tópica en la laringe puede ser útil durante episodios agudos en pacientes seleccionados<sup>82</sup>.

Por último, cabe referir que muchos pacientes pueden tener asociado asma con un síndrome de hiperventilación-ansiedad, por lo que es necesario enseñarles la correcta diferenciación de los síntomas y proveerles de un plan de autotratamiento para cada ocasión.

**Tabla 3. Índice de Pittsburgh.**

Características	Puntuación
Disfonía	2
Ausencia de sibilancias	2
Opresión de la garganta	4
Desencadenamiento por olores	3

## ASMA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Diversos estudios epidemiológicos han expuesto una asociación significativa entre el RGE y numerosas enfermedades respiratorias, entre ellas el asma bronquial<sup>83,84</sup>. Existen tres razones que podrían explicar esta relación. Por una parte, es bien conocido que el RGE es más prevalente en pacientes con enfermedades pulmonares y es especialmente llamativo en el asma de difícil control<sup>85</sup>. Además, existen mecanismos fisiopatológicos conocidos que interactúan en estos dos procesos. Por último, se sabe que tratar el RGE también puede mejorar la enfermedad pulmonar.

Los mecanismos potenciales que explican la presencia de síntomas respiratorios aso-

ciados al RGE se basan en la demostración de la irritación directa del epitelio aéreo por parte del material de reflujo, ya sea líquido o gaseoso, en la hipersensibilidad de las vías aferentes del reflejo de la tos que parten de la vía aérea debido al contenido ácido del reflujo y en la activación un reflejo neuronal entre el esófago y el tracto aéreo<sup>86</sup>.

Las manifestaciones extraesofágicas del RGE se tratan habitualmente mediante una combinación de modificaciones en los hábitos dietéticos junto con una correcta terapia farmacológica que controle el RGE<sup>87</sup>. El uso de inhibidores de la bomba de protones en estos pacientes está actualmente aceptado por las principales guías, aunque sigue siendo controvertido su efecto en la mejoría de los síntomas respiratorios<sup>88-90</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, et al.; ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official American thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:368-78.
2. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, López-Campos JL, Barreiro E. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:396-405.
3. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAAI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres *Allergy* 2012;67:491-501.
4. Orriols R, Shams KA, Alday E, Cruz Carmona MJ, Galdiz Iturri JB, Isidro Montes I, et al.; Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol* 2006;42:457-74.
5. Balmes J, Becklake M, PlanBlanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
6. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1222-8.
7. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur Respir Rev* 2012;21:112-24.
8. Adisesh A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occup Med (Lond)* 2011;61:62-4.

9. Newman Taylor A. Role of human antigen phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:157-161.
10. Labrecque M. Irritant-induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:140-4.
11. Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med (Lond)* 2012;62:129-33.
12. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archevêque J, ChanYeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:827-32.
13. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J* 2004;23:730-4.
14. Martínez-Moragón E, Romero-Falcón A, García-Rivero JL. Algorithm for the management of asthma in pregnant women: a protocol to optimize processes in healthcare. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:1003-12.
15. G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:934-42.
16. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015;127:349-58.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Último acceso: enero de 2020.
18. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M, et al. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;41:1082-90.
19. Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe* 2015;11:258-67.
20. Robijn AL, Jensen ME, McLaughlin K, Gibson PG, Murphy VE. Inhaled corticosteroid use during pregnancy among women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1403-17.
21. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012;49:474-9.
22. Cimbo Ilek S, Plaza V, Quirce S, Costa R, Urrutia I, Ojeda P, et al.; INASMA Group. Knowledge, attitude and adherence of Spanish healthcare professionals to asthma management recommendations during pregnancy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:114-20.
23. Labor S, Dalbello Tir A. What is safe enough. *Asthma in pregnancy. A review of current literature and recommendations. Asthma Res Pract* 2018;4:11.
24. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
25. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, Crowther CA, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010660.
26. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Último acceso: enero de 2020.
27. Powell H, Murphy VE. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.

28. Sala Marín A, Martínez Moragón E. Asma en el embarazo. *Rev Asma* 2017;2:167-74.
29. Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med* 2014;108:9-33.
30. Grzeskowiak LE, Dekker G, Rivers K, Roberts-Thomson K, Roy A, Smith B, et al.; AAMS study group. A randomized controlled trial to assess the clinical and cost effectiveness of a nurse-led Antenatal Asthma Management Service in South Australia (AAMS study). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:9.
31. Nickel C, Lahmann C. Pregnant women with bronchial asthma benefit from progressive muscle relaxation: a randomized, prospective, controlled trial. *Psychother Psychosom* 2006;75:237-43.
32. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169-79.
33. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT. Pathophysiology to phenotype in the asthma of obesity. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(Suppl 5):S395-8.
34. Dixon AE, Holguin F. Diet and metabolism in the evolution of asthma and obesity. *Clin Chest Med* 2019;40:97-106.
35. Francisco CO, Bhatawadekar SA, Babineau J, Reid WD, Yadollahi A. Effects of physical exercise training nocturnal symptoms in asthma: systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0204953.
36. Heikkinen SAM, Mäkikyrö EMS, Hugg TT, Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Effects of regular exercise on asthma control in young adults. *J Asthma* 2018;55:726-33.
37. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med* 2013;1157-70.
38. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction up to date. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1292-5.
39. Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:205-14.
40. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:31.
41. Aguiar KB, Anzolin M, Zhang L. Global prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:412-25.
42. Price OJ, Hull JH, Backer V, Hostrup M, Ansley L. The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1749-61.
43. Kennedy MD, Steele AR, Parent EC, Steinback CD. Cold air exercise screening for exercise induced bronchoconstriction in cold weather athletes. *Respir Physiol Neurobiol* 2019;269:10326.
44. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med* 2012;46:397-401.
45. Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res Pract* 2015;1:2.
46. Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:299-312.
47. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:225-35.
48. Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profita M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in non asthmatic amateur

- runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L857-62.
49. Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:42-8.
  50. Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Self-reported Symptoms after Induced and Inhibited Bronchoconstriction in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:2005-13.
  51. Burnett DM, Burns S, Merritt S, Wick J, Sharpe M. Prevalence of Exercise-Induced Bronchoconstriction Measured by Standardized Testing in Healthy College Athletes. *Respir Care* 2016;61:571-6.
  52. Price OJ, Hull JH, Ansley L, Thomas M, Eyles C. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. A qualitative assessment of symptom perception. *Respir Med* 2016;120:36-43.
  53. Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2016;3:10.
  54. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016;107:467-81.
  55. Hull JH, Ansley L, Price OJ, Dickinson JW, Bonini M. Eucapnic Voluntary Hyperpnea: Gold Standard for Diagnosing Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes? *Sports Med* 2016;46:1083-93.
  56. Ghanei M, Aliannejad R, Mazloumi M, Saburi A. Exertional-induced bronchoconstriction: Comparison between cardiopulmonary exercise test and methacholine challenging test. *Ann Card Anaesth* 2015;18:479-85.
  57. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254-60.
  58. Iftikhar IH, Greer M, Jaiteh A. A Meta-analysis of Diagnostic Test Agreement Between Eucapnic Voluntary Hyperventilation and Cardiopulmonary Exercise Tests for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Lung* 2019;197:483-92.
  59. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J* 2017;50.
  60. Bonini M, Di Mambro C, Calderon MA, Compalati E, Schünemann H, Durham S, et al. Beta-2 agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD0035.
  61. Bonini M. Beta-2 agonists for exercise-induced bronchoconstriction in children. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:42-4.
  62. Bonini M, Permaul P, Kulkarni T, Kazani S, Segal A, Sorkness CA, et al. Loss of salmeterol bronchoprotection against exercise in relation to ADRB2 Arg16Gly polymorphism and exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1407-12.
  63. Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD002739.
  64. Visser R, Wind M, De Graaf B, De Jongh FH, Van der Palen J, Thio BJ. Protective effect of a low single dose inhaled steroid against exercise induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1178-83.
  65. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-6.
  66. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exer-

- cise-induced bronchoconstriction. Rowe BH. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001183
67. Kersten ET, Akkerman-Nijland AM, Driessen JM, Diamant Z, Thio BJ. Can a single dose response predict the effect of montelukast on exercise-induced bronchoconstriction? *Pediatr Pulmonol* 2016;51:470-7.
  68. Peroni DG, Pescollderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 2011;105:1790-7.
  69. Elkins MR, Brannan JD. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2013;47:657-8.
  70. Mickleborough TD. Salt intake, asthma, and exercise-induced bronchoconstriction: a review. *Phys Sportsmed* 2010;38:118-31.
  71. Price OJ, Hull JH, Howatson G, Robson-Ansley P, Ansley L. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: a pilot study. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:369-78.
  72. Hemilä H. The effect of vitamin C on bronchoconstriction and respiratory symptoms caused by exercise: a review and statistical analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:58.
  73. World Anti-Doping Agency. Medical Information to Support the Decisions of TUE (Therapeutic Use Exemptions) Committees. WADA. World anti-doping Program. TUE. Physicians Guidelines Asthma; 2019.
  74. The World Anti-Doping Code International Standard. Prohibited List. World Anti Doping Agency; January 2020.
  75. López-Viña A. Severe asthma refractory to treatment: concepts and realities. *Arch Bronconeumol* 2006;42(Suppl 1):S20-5.
  76. Petrov AA. Vocal Cord Dysfunction: The Spectrum Across the Ages. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39:547-60.
  77. Hoyte FCL. Vocal Cord Dysfunction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:1-22.
  78. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
  79. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
  80. Slinger C, Slinger R, Vyas A, Haines J, Fowler SJ. Heliox for inducible laryngeal obstruction (vocal cord dysfunction): a systematic literature review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019;4:255-8.
  81. Weinberger M, Doshi D. Vocal cord dysfunction: a functional cause of respiratory distress. *Breathe* 2017;13:15-21.
  82. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: What do we know? *Eur Respir J* 2011;37:194-200.
  83. Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:233-43.
  84. Meyer Kc, Raghu G. Gastroesophageal reflux and the lung. New York: Humana Press; 2012.
  85. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol* 2015;51:235-46.
  86. Perpiñá tordera M. Comorbilidades y asma bronquial. En: Melero Moreno C, López Viña A (editores). *Asma grave: evidencias y carencias*. Barcelona: Viguera Editores; 2013. p. 155-76.
  87. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. La relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.

88. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(Suppl 5): S94-138.
89. Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005;115:1947-52.
90. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-60.

# Capítulo 10. Asma difícil de tratar y criterios de derivación a otro especialista

Coordinadores: Eduardo Calvo Corbella,  
Miguel Domínguez Santaella

Autores: Eduardo Calvo Corbella,  
Miguel Domínguez Santaella, Amparo Hervás Docón,  
José Luis Hernández García

## DEFINICIÓN, SOSPECHA Y ACTUACIÓN EN CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA

### Definición

Hay pacientes con asma que, según el tratamiento utilizado hasta ese momento (escalones 4 y 5 de la Global Initiative for Asthma [GINA], escalones 5 o 6 de la *Guía española para el manejo del asma* [GEMA]\* o escalón 5 de ASMAGRAP 2020 [véase capítulo 5]), se incluyen en la categoría de pacientes con **asma grave** (AG). Sin embargo, algunos entrarán en esta categoría por causas distintas a la biología de la enfermedad, en relación con aspectos como baja adherencia al tratamiento, presencia de factores agravantes y desencadenantes o comorbilidades. El control y la gravedad del asma pueden mejorar al influir en estas circunstancias modificables. En ocasiones, el diagnóstico es erróneo y el paciente no padece asma.

A la situación descrita se la denomina **asma de control difícil, problemático, asma difícil o asma difícil de tratar** (ADT)<sup>1-7</sup>. Es un concepto no uniforme en las diferentes guías, lo cual explica la escasez de datos de prevalencia, aunque la GINA y la GEMA coinciden actualmente en los criterios definitorios. En este texto utilizamos el término **ADT**. Cuando en un paciente correctamente tratado se han estudiado y se han modificado (total o parcialmente) aquellos factores de mal control y el paciente no mejora, usaremos el término de **AG no controlada (AGNC) refractaria al tratamiento**<sup>2-5</sup>. Este término, aplicado al uso de corticoides, incluye a pacientes **dependientes de corticoides** (precisan un uso continuado para mantener control) o **resistentes a corticoides o de sensibilidad disminuida a los corticoides (volumen espiratorio forzado en el primer segundo  $\leq 0,70$  % que no mejora [ $\leq 15$  %] con prednisona [40 mg] por vía oral tras 2 semanas)**<sup>2</sup>. La GINA de 2019 considera que el término «refractaria» es inadecuado desde la aparición de las terapias biológicas<sup>1</sup>. Finalmente, existe

\* Durante el proceso editorial de esta guía ha salido GEMA 5.0.

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Plaza V (ed.) GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5; 2020. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.

Se han adaptado algunas recomendaciones a esta guía, especialmente el algoritmo de la figura 1.

una categoría de pacientes con **AG** que sí puede estar controlada (**AGC**), gracias a un uso intensivo de fármacos (dosis altas de corticoides inhalados [CI] o corticoides orales o tratamientos biológicos).

Como ejemplo de lo anterior, **Hekking et al.**<sup>7</sup> describen en una población local que, del número total de pacientes asmáticos con tratamiento inicial correspondiente a un nivel 4-5 de la GINA (el 24 % del total de asmáticos), un subgrupo (el 17 % del total) tendría factores potencialmente modificables que permitirían en algunos casos cambiar la gravedad inicial o mejorar el control (con consideración de **ADT**) y, de estos casos, una fracción (el 3,7 % del total) seguiría considerándose AG: unos estarían controlados (**AGC**); el resto, no (**AGNC**). La evolución de estas categorías puede modificarse con el paso del tiempo.

**Quirce et al.**<sup>8</sup> publicaron en 2011 un estudio observacional en 164 unidades de Alergia y Neumología en España, donde 1423 de 36 649 pacientes (3,9 %) tenían AGNC. En un debate de expertos<sup>9</sup> se señalaron áreas de mejora en el asma no controlada:

- Establecer protocolos para identificar agravantes y comorbilidades.
- Desarrollar herramientas para identificar la adherencia al tratamiento.
- Establecer el fenotipo.
- Ofrecer tratamiento personalizado identificando efectos adversos y eficacia de la intervención.

Para comprender los conceptos anteriores deberemos conocer:

- Criterios de control del asma (véase el capítulo 4).
- Criterios de gravedad del asma (véase el capítulo 3).
- Factores que se deben considerar en el asma de difícil control (tablas 1 y 2).

## Sospecha y actuación en Atención Primaria (figura 1)

Las guías aconsejan un proceso sistemático para valorar a un paciente con **ADT**. Como conocedores de las circunstancias biopsicosociales del paciente, es nuestra obligación participar en este proceso. En nuestro caso, haremos hincapié en la sospecha precoz, evitando la inercia terapéutica que mantiene al paciente mal controlado sin una actuación correctora. En general, en las guías todo paciente con **ADT** es estudiado directamente en otros niveles asistenciales. La GINA de 2019<sup>1</sup> y el International Primary Care Respiratory Group (IPCRG)<sup>10</sup>, en cambio, incorporan al médico de familia en este proceso, que sigue varios pasos:

- **Repasar el proceso del diagnóstico de asma del paciente.** Puede ser útil consultar los registros donde consten las pruebas del diagnóstico, ya fuera hospitalario o en Atención Primaria (AP) (véase el capítulo 2). Si el paciente está mal controlado a pesar de las medidas de intervención, es el momento de preguntarnos si es asma u otra enfermedad (véase «Diagnóstico diferencial» en el capítulo 2).
- **Valorar el control del asma en cada visita.** Este aspecto es el que primero nos puede alertar sobre un ADT. El paciente puede acudir por un problema ajeno a su asma; otras veces acudirá durante una exacerbación (véase el capítulo 6), para una revisión programada o para renovar prescripciones. En todas estas situaciones el paciente puede estar mal controlado, y esto puede pasar desapercibido si no aplicamos medios de cribado<sup>11</sup>.
- **Valorar factores que dificultan el tratamiento y optimizarlo:**
  - Adhesión al tratamiento.
  - Factores agravantes o factores desencadenantes.
  - Comorbilidades.

**Tabla 1. Decálogo para REVISAR el Asma Difícil de Tratar en Atención Primaria (REVISAR-ADT-AP)**

REVISAR Asma Difícil de Tratar en AP (REVISAR-ADT-AP): Decálogo	
1. <b>R</b> ecetas de fármacos utilizados	→ Recogida en farmacia, dosis y tipo de fármacos, efectos secundarios, AINE o $\beta_2$ bloqueantes, exceso de beta 2 inhalados, vacuna de la gripe
2. <b>E</b> ducación	→ Conocimientos, habilidades, actitudes, uso de planes de acción, evitación de desencadenantes y agravantes
3. <b>E</b> stilo de <b>V</b> ida	→ Tratamiento de la obesidad, control del estrés, exposición medioambiental, aficiones, vivienda etc.
4. <b>U</b> so de <b>I</b> nhaladores	→ Comprobar la técnica inhalatoria y adhesión, TAI
5. <b>S</b> alud: comorbilidades	→ Descartar sinusitis, rinitis alérgica, ERGE, obesidad, psicológica (Depresión/Ansiedad), apnea del sueño. EPOC, bronquiectasias, disfunción respiratoria, disfunción de cuerdas vocales y Aspergilosis broncopulmonar alérgica
6. <b>A</b> g <b>R</b> avantes	→ Exposición a alérgenos, contaminantes, infecciones respiratorias, ejercicio, AAS, AINES
7. <b>A</b> uto y <b>m</b> onitorización	→ Control (ACT, ACQ, exacerbaciones, FEV <sub>1</sub> ) y autocontrol de síntomas, FEM, reconocimiento de las crisis y efectos secundarios de fármacos etc.
8. <b>D</b> iagnóstico	→ Prueba broncodilatadora, metacolina, RDFEM, prueba con corticoides orales o inhalados, FeNO
9. <b>T</b> abaco	→ Consejo antitabaco, evitar ser fumador pasivo
10. <b>A</b> Poyar	→ Incentivar, animar a seguir el tratamiento y cambio en estilos de vida, mejorar la comunicación con el paciente, involucrar a la familia, apoyo psicosocial, recursos comunitarios

*Acróstico de elaboración propia (Eduardo Calvo Corbella).*

*AAS: ácido acetilsalicílico; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: test de control del asma; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; RDFEM: registro domiciliario del flujo espiratorio máximo; TAI: test de adhesión a los inhaladores.*

**Tabla 2. Comorbilidades en el asma grave y agravantes asociados a mal control del asma.**

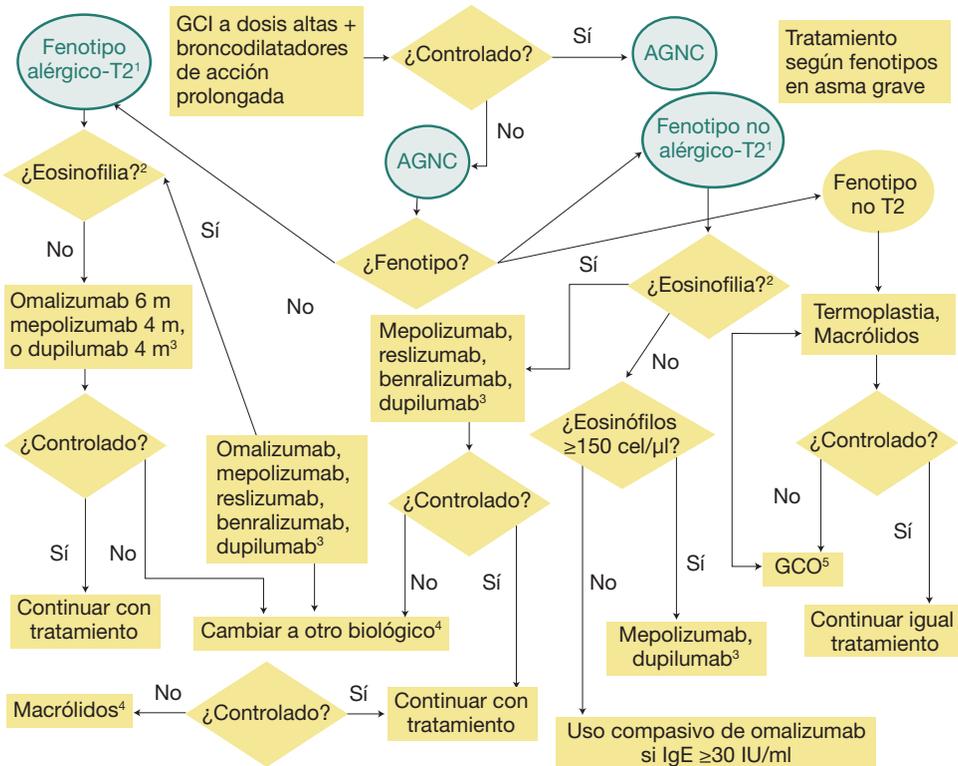
Comorbilidad	Prevalencia	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad rinosinusal*	51 %	- Rinoendoscopia - TAC de senos paranasales	- Antileucotrienos - Corticoides nasales - Lavados salinos nasales - Antihistamínicos - Cirugía nasal
ERGE	45,4 %	- pH-metría/manometría esofágica - Ensayo terapéutico con IBP	- Medidas higiénico-dietéticas - IBP, procinéticos - Intervención quirúrgica
Obesidad*	44,3 %	IMC	- Pérdida de peso - Cirugía bariátrica
SAHS	18,2 %	Poligrafías Polisomnografía	- CPAP - Pérdida de peso
Psicopatología (ansiedad, depresión)*	NE	Evaluación psicológica/psiquiátrica	- Psicoterapia - Tratamiento específico
Disnea funcional o respiración disfuncional*	NE	Cuestionario de Nijmegen	- Psicoterapia - Reeducción respiratoria
Disfunción de las cuerdas vocales	16,7 %	Laringoscopia en la crisis o provocación con metacolina/ejercicio	
Disfunción respiratoria	27,8 %	Test de Nijmegen**	Fisioterapia respiratoria
Fármacos: AINE, IECA, β-bloqueantes no selectivos*	NE	Anamnesis	Retirada
Tabaquismo	NE	- Anamnesis - Cooximetría	Deshabitación
Alergia alimentaria y anafilaxia	NE	Pruebas de alergia ( <i>prick test</i> , IGE, pruebas de exposición)	- Medidas específicas de evitación alérgica - Inmunoterapia específica - Biológicos

Modificado de la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma grave no controlada<sup>6</sup> y Porsbjerg et al.<sup>18</sup>.

\*Algunas se pueden estudiar en Atención Primaria (las otras hay que derivarlas a otros niveles asistenciales). \*\*No tiene patrón de oro de referencia. El test de Nijmegen fue originariamente validado en pacientes con hiperventilación asociada al ejercicio.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IGE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; NE: no evaluable en el artículo de Porsbjerg y Menzies-Gow; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; TAC: tomografía axial computarizada; TCAR: tomografía axial computarizada de alta definición.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según fenotipos de asma grave, presentado en formato de árbol de flujo.



Elaborado a partir de Monografía SEPAR 2018, GINA 2019 y GEMA 5.0.

GEMA 5.0 no discrimina entre los valores de IgE para pautar tratamiento.

<sup>1</sup> Patrón alérgico, con sensibilización a alérgeno, presencia de clínica e IgE  $\geq 30$  IU/ml.

<sup>2</sup> Eosinofilia:  $\geq 300$  cel/ $\mu$ l (esputo inducido  $\geq 3$  %).

<sup>3</sup> Dupilumab indicado en GEMA 5.0 si eosinófilos  $>300$  cel/ $\mu$ L y/o FeNO  $\geq 50$  ppb y entre 150-300 eosinófilos y FeNO  $>25$  ppb. GINA 2019 lo indica en AGNC eosinofílico/tipo2 con FeNO  $\geq 25$  ppb o eosinofilia  $\geq 150/\mu$ l, o si es necesario tratamiento de mantenimiento con corticoides orales.

<sup>4</sup> GEMA 5.0 valora uso de azitromicina en fenotipo con componente T2 si no respuesta a monoclonales, intolerancia o reacciones alérgicas a estos.

<sup>5</sup> GCO: glucocorticoides orales son la última alternativa y a la mínima dosis posible (GEMA 5.0).

AGNC: asma grave no controlada; IgE: inmunoglobulina E.

Este proceso se puede resumir en un decálogo con el acróstico REVISAR-ADT-AP (REVISAR Asma Difícil de Tratar en AP) (tabla 1). Implica una optimización del tratamiento:

**1. Recetas de fármacos utilizados:** ¿el paciente las recoge de farmacia? ¿Acu-

de a actualizar la prescripción? ¿Usa fármacos con dosis y tipo coherentes con la gravedad? ¿Toma antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o  $\beta$ -bloqueantes? ¿Usa en exceso agonistas  $\beta_2$  inhalados? ¿Tiene efectos adversos? ¿Se puede optimizar el tratamiento con pautas di-

ferentes o dosis más altas de CI? ¿Se ha vacunado de la gripe?

2. **Educación:** ¿qué conoce el paciente sobre su enfermedad? ¿Dispone de planes de acción? ¿Evita desencadenantes conocidos o potencialmente agravantes?
3. **Estilo de vida:** tratamiento de la obesidad, control de estrés, exposición medioambiental, aficiones, vivienda, etc.
4. **Uso de inhaladores:** se debe comprobar la técnica y la adherencia. Puede emplearse el test de adhesión a los inhaladores (TAI) y comprobar la asistencia a consulta para renovar prescripciones y comprobar la recogida de envases de farmacia (en este punto es crucial la colaboración del farmacéutico comunitario). Existen experiencias en pacientes con AG que demuestran una pobre detección de la adherencia por los clínicos pero que mejoran con la aplicación de un método sistemático de detección y una intervención educativa<sup>12</sup>.

El autoinforme del paciente acerca de su adherencia al tratamiento sobreestima la situación real. El feedback acerca de la técnica inhalatoria es eficaz, aunque no resuelve todos los casos de asma mal controlada. Así, Sulaiman et al. describen mejoría en el 34 % de 111 pacientes sometidos a *feedback* sobre técnicas de inhalación, con mal control en el resto (con pobre adhesión en 35 % de los casos y buena adhesión en el 27 %) <sup>13</sup>.

5. **Salud:** estudio de comorbilidades (tabla 2). Son situaciones más frecuentemente asociadas a asma mal controlada y que, tratadas, pueden mejorar el control y la gravedad del asma. En algunos casos hay relaciones causa-efecto de tipo bidireccional. En ocasiones producen hiperreactividad o simulan asma o empeoran la morbilidad del paciente por efectos secundarios y complicaciones asociadas.

**Clark et al.**<sup>14</sup>, en una revisión sistemática, diferencian entre comorbilidades pulmonares y extrapulmonares. Las principales son sinusitis, reflujo gastroesofágico (RGE), obesidad, comorbilidad psicológica, respiración disfuncional, apnea de sueño y disfunción de las cuerdas vocales. **Pérez de Llano et al.** señalan la poliposis nasal, el RGE y la aspergilosis broncopulmonar como las causas más comúnmente asociadas al asma mal controlada<sup>15</sup>.

**Bardin et al.**<sup>16</sup> proponen un enfoque práctico en dos niveles; primero, estudian los síntomas: rinosinusitis alérgica, enfermedad por RGE, obesidad, psicológica (depresión/ansiedad), apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y si son persistentes, los cuatro siguientes: bronquiectasias, disfunción respiratoria, disfunción de cuerdas vocales y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Dos comorbilidades poco conocidas son:

- Disfunción de las cuerdas vocales: se produce una anormal aducción de las cuerdas vocales durante la inspiración. Puede simular asma o asociarse a ella, agravándola. Tiene desencadenantes: irritantes, goteo posnasal, RGE e infecciones virales. Suele asociarse a RGE y rinitis.
- Disfunción respiratoria: puede simular asma o solaparse con ella. Presenta disnea, hiperventilación, hipocapnia y estrés emocional. En ocasiones provoca hiperreactividad en asmáticos.

Existen otras morbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis, fibromialgia, etc., que también empeoran el control del asma y la calidad de vida, aumentando el riesgo de yatrogenia y efectos adversos de la polifarmacia.

6. **Agravantes:** exposición a alérgenos, contaminantes, infecciones respira-

torias, ejercicio, ácido acetilsalicílico, AINE.

7. ¿Se **automonitoriza** el paciente? ¿Cómo sigue el médico a su paciente (test de control del asma [ACT], *Asthma Control Questionnaire* [ACQ])? ¿Y cómo se autocontrola el paciente (autocontrol de síntomas, flujo espiratorio máximo, reconocimiento de las crisis y efectos secundarios de fármacos, etc.)?
8. Se debe repasar cómo fue el **diagnóstico** y pensar en otras causas de la clínica del paciente diferentes al asma (véase «Diagnóstico diferencial» en el capítulo 2).
9. **Tabaco:** es un agravante que por sí solo merece especial consideración y detección en todo paciente con asma. Incluye detectar a fumadores pasivos.
10. **Apoyar**, incentivar, animar a seguir el tratamiento y cambio en el estilo de vida si fuese necesario. Mejorar la comunicación con el paciente. Involucrar a la familia.

Tras un período de tres a seis meses se revalúa al paciente. Si ha alcanzado el control se puede valorar reducir la medicación (en primer lugar, los corticoides orales si este fuera el caso). Si mantiene el control, puede continuarse la optimización del tratamiento.

Para valorar la existencia de exacerbaciones como indicador de buen control, el período de observación puede alcanzar el año.

Cuando el asma sigue mal controlada tras los 3-6 meses de optimización o, tras mejoría inicial, empeora al reducir las dosis de fármacos, consideramos el diagnóstico definitivo de AG. En este momento se aconseja la derivación o interconsulta al especialista en asma, aunque opcionalmente puede hacerse en etapas previas si las condiciones y evolución del paciente así lo aconsejan, como vemos a continuación<sup>17</sup>.

## ¿CUÁNDO DERIVAR A OTRO ESPECIALISTA?

Existe un consenso general sobre la necesidad de establecer criterios claros de coordinación entre AP y otros niveles asistenciales. En 2018 un documento de consenso entre sociedades de AP, alergia y respiratorio establecía criterios de derivación (evidencia D) que, aplicables a AG, resumimos<sup>19</sup>:

- Dudas diagnósticas o dificultad para realizar el diagnóstico de asma.
- Estudio de comorbilidades en AP y estudio de otras enfermedades que planteen diagnóstico diferencial con el asma y que no se puedan diagnosticar en AP.
- Asma no controlada a pesar de medidas correctoras:
  - De forma repetida, en dos visitas.
  - Dos o más exacerbaciones en el año previo que precisen tandas de corticoide sistémico más de tres días cada una.
  - El paciente presenta una exacerbación muy grave el año previo, definida como aquella que ha precisado hospitalización, estancia en la unidad de Cuidados Intensivos o ventilación mecánica.
  - En ausencia de exacerbaciones o de AG, el paciente presenta un mal control sintomático, definido por ACT <20 puntos o ACQ >1,5 puntos, de forma repetida en dos visitas, separadas cuando se ha adecuado el tratamiento controlador y se ha comprobado una buena adhesión al este y se ha comprobado la técnica inhalatoria.
  - El paciente presenta una limitación al flujo aéreo no objetivada con anterioridad o que ha empeorado, definida por una relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada <0,7 o un volumen espiratorio forzado en el primer segundo tras broncodilatación <80 % del valor predicho.

- Empeora al bajar la dosis de CI o corticoides sistémicos.
- **AGNC** o sospecha de fenotipo de AG: alérgica, eosinofílica o neutrofílica. La historia clínica es fundamental (estacionalidad, ambientes húmedos, contacto con animales, etc.). Primero, se debe realizar el estudio de alergias en la consulta de AP con serologías si no responde a los tratamientos o bien si persiste o es inevitable el estímulo desencadenante.
- Asma en el escalón 5-6 de la GEMA o en el escalón 5 de la ASMA Grap 2020.
- **Situaciones especiales: sospecha de asma alérgica, sospecha de asma ocupacional** (véase el capítulo 9), **sospecha de enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA)** (véase el capítulo 8), algunas situaciones del **asma en el embarazo con evolución tórpida** y algunas situaciones de **asma y ejercicio** (véase el capítulo 9).

**Chung et al.**<sup>20</sup> describen barreras para un cuidado óptimo del paciente con asma, especialmente relevante en el ADT y el AG: uso subóptimo de la espirometría, uso subóptimo de planes de acción, lista de espera para acceso a especialistas en asma, dificultad en acceso a terapias biológicas, uso inadecuado de guías. Añadimos la dificultad para evaluar el control del asma y la gravedad de acuerdo con las guías clínicas. Se ha descrito la dificultad en AP para valorar el control y la gravedad del paciente con asma<sup>9</sup>. Esta situación también ocurre en atención hospitalaria, con baja concordancia entre el juicio clínico de gravedad por parte del clínico y el sugerido por las guías.

Actualmente existe un consenso<sup>5</sup> para seguir a pacientes con **ADT** y **AG** en uni-

dades especializadas acreditadas y multidisciplinarias con mejoría en el control del asma, calidad de vida y un menor uso de esteroides orales en estudios prospectivos<sup>21</sup> y revisiones sistemáticas. Se necesitan ensayos clínicos que establezcan el manejo óptimo y multidimensional del paciente con AG<sup>2</sup>.

En España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha promovido desde 2015 la creación de unidades dedicadas al AG de difícil control. Diferencian tres tipos: unidades básicas, especializadas y de alta complejidad, con grados crecientes de especialización<sup>22</sup>.

Aunque lo anterior sea aceptado, se deberían potenciar modelos integrales de coordinación entre niveles asistenciales, similares al finlandés, que han demostrado eficacia en resultados de salud<sup>23</sup>. Esto tiene especial interés en la asistencia longitudinal del paciente con AGC o AGNC, incluso aunque siga tratamiento con terapias biológicas. En ocasiones la distancia puede ser un factor limitante para impartir la medicación, y AP puede involucrarse en este apartado, como ocurre en otros países<sup>20</sup>.

En la práctica, cuando un paciente llega a un servicio hospitalario con el diagnóstico de AG o ADT, se inicia de nuevo todo el proceso. Esto puede durar de tres a seis meses según las guías, pero, además, conlleva dos fases más:

- Fenotipar el tipo de AG.
- Planificar terapias complementarias, especialmente tratamientos biológicos.

En la **figura 1** se muestra un algoritmo de toma de decisiones en forma de árbol de flujo considerando fenotipos y presencia de eosinofilia (basado en la monografía de la SEPAR de 2018)<sup>5</sup>.

## Datos necesarios en los informes de derivación

La derivación de pacientes entre AP y otros niveles asistenciales debe realizarse aportando un conjunto mínimo de datos tanto cuando se deriva el paciente por primera vez desde AP como cuando se responde desde otros niveles asistenciales o durante el seguimiento. En la tabla 3 se muestra un modelo de informe que reseña los datos mínimos.

## FENOTIPOS DEL ASMA GRAVE

Son perfiles clínicos de pacientes con AGNC con ciertas características clínicas (edad de comienzo, presencia o no de alergia, obesidad, intolerancia a AINE), marcadores (eosinófilos en esputo y sangre, fracción exhalada de óxido nítrico [FeNO] y *prick test*) y respuesta al tratamiento biológico.

La GINA de 2019 clasifica el AGC entre pacientes con inflamación tipo 2 (mediada por linfocitos Th2) (un 50 % de los casos) y los que carecen de ella. Aquella se caracteriza por la presencia de eosinófilos, aumento de la FeNO y citocinas tipo interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13. En el AG hay menor respuesta a CI que en el asma leve y moderada, pero con buena respuesta a corticoides orales. Cuando el estímulo no es un alérgeno, sino virus, bacterias u otros irritantes, aumentan la IL-33 y la IL-25. En la inflamación que no es tipo T2 hay presencia de neutrófilos como marcador.

Sospecharemos inflamación tipo 2 ante la presencia de eosinofilia en sangre  $>150/\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 20$  ppb, eosinofilia en esputo  $\geq 2$  % o asma desencadenada por alérgenos.

Es preferible que esta valoración se haga antes de empezar con corticoides orales

o con la mínima dosis, pues puede dificultar la interpretación de resultados. No hay aceptación unánime (incluso hay solapamiento de características entre unos y otros), pero la GEMA 4.4 reconoce cuatro fenotipos diferenciados<sup>2</sup>:

- **Asma alérgica** (40-50 % de AG). Patrón inflamatorio puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) con base atópica. La perióstina en sangre y secreciones bronquiales y la FeNO son marcadores de este fenotipo.
- **Asma eosinofílica de inicio tardío** (25 % de AG). Menor prevalencia de atopia (34 %) que el anterior. Puede asociarse a rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Un subgrupo cursa con intolerancia a AINE (enfermedad respiratoria asociada al ácido acetilsalicílico [EREA]).
- **Asma y obesidad.** Predomina en mujeres. Presentan función pulmonar poco alterada, poca eosinofilia, FeNO baja y poca respuesta a corticoides. La GINA de 2019 no lo considera un fenotipo, sino una característica clínica que no define un fenotipo. Lo mismo ocurre con el asma resistente a corticoides o el asma de inicio en la perimenopausia (véase el capítulo 9).
- **Asma neutrofílica de inicio tardío.** Pueden tener función pulmonar con más atrapamiento aéreo y poca respuesta a corticoides. Presencia de neutrófilos en esputo.

La GEMA 5.0 reclasifica los fenotipos en alérgico-T2, eosinofílico T2 y no T2 (evidencia C). Tiene relación con 3 de los 4 descritos en la GEMA 4.0, pero elimina asma y obesidad, que la GINA 2019 ya descartaba.

Wenzel<sup>24</sup> describe fenotipos basados en el Severe Asthma Research Program (SARP), estudio de *clusters* donde analizan patrones comunes a diferentes pacientes con AG<sup>25</sup>. Se describen los siguientes, que recuerdan parcialmente a los descritos por la

**Tabla 3. Hoja de derivación del paciente asmático con la información básica.**

Datos de filiación:	
Motivo de derivación:	
Problemas diagnósticos	<input type="checkbox"/> No confirmación con medios disponibles <input type="checkbox"/> Posible componente alérgico <input type="checkbox"/> Sospecha de asma ocupacional <input type="checkbox"/> Sospecha de pseudoasma <input type="checkbox"/> Sospecha de enfermedad agravante
Problemas terapéuticos	<input type="checkbox"/> Mal control sintomático (criterios según las guías) <input type="checkbox"/> Exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$ tandas de corticoides/año, visita a urgencias o ingreso hospitalario) <input type="checkbox"/> Riesgo futuro incrementado ( $FEV_1 < 80\%$ ) <input type="checkbox"/> Necesidad de tratamientos especiales (biológicos, termoplastia, antibioterapia prolongada, etc.) <input type="checkbox"/> Efectos secundarios graves del tratamiento <input type="checkbox"/> Rinosinusitis y poliposis nasal graves
Circunstancias especiales	<input type="checkbox"/> Síndrome de solapamiento (ACO) <input type="checkbox"/> Embarazada con asma <input type="checkbox"/> Antecedentes de asma de riesgo vital <input type="checkbox"/> EREA <input type="checkbox"/> Asma dependiente de corticoides y resistente a corticoides <input type="checkbox"/> Alergia alimentaria <input type="checkbox"/> Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Tiempo de evolución de síntomas asmáticos (especificar si hay predominio estacional)	
Frecuencia de uso de agonistas $\beta_2$	
Agudizaciones en el último año (ciclos de corticoides orales, visitas a urgencias, hospitalizaciones)	
Pruebas complementarias realizadas (medición del FEM o espirometría si está disponible)	
Tratamiento actual	

*Página 30 del Consenso de criterios de derivación en asma 2018<sup>19</sup>.*

*ACO: síndrome de solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios esteroideos; FEM: flujo espiratorio máximo;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.*

SEPAR, aunque hacen más hincapié en la edad de inicio del asma:

- **Asma alérgica de inicio en la infancia** (antes de los 12 años): predomina una historia alérgica familiar.
- **Asma atópica de inicio en la edad adulta:** solo presente en el 34 % de los asmáticos con AG de inicio en la edad adulta. Frecuentemente hay historia en la infancia de rinitis alérgica.
- **Asma no atópica de inicio en la edad adulta:** comienzan habitualmente tras una infección viral, exposición ocupacional o ingesta de ácido acetilsalicílico. Es menos frecuente la presencia de síntomas de alergia o *prick test* positivos.
- **Asma hipereosinofílica de inicio en la edad adulta y exacerbada por ácido acetilsalicílico:** tiene menor presencia de atopia o alergia pero con altos niveles de FeNO y eosinofilia tisular y en sangre. Suele asociarse a enfermedad sinusal grave, poliposis nasal y (en una minoría de los casos) a EREA. Entre el 30 y 70 % de pacientes con EREA son atópicos y el 50 % tiene eosinofilia en sangre periférica.
- **Granulomatosis asmática:** eosinofilia y aumento de FeNO en la mayoría de los casos, atopia en el 60 %.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. A GINA pocket guide. V2.0 2019. Disponible en: URL: [ginasthma.org](http://ginasthma.org). Último acceso: diciembre de 2019.
2. Asma grave no controlada. En: Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 139-60.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Disponible en: URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Último acceso: diciembre de 2019.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
5. Documento de consenso en asma grave en adultos. *Monografías de Archivos de Bronconeumología* 2018;5:1-72.
6. Cisneros Serrano C. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol* 2015;51:235-46.
7. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy M, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;135:896-902.
8. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:466-71.
9. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Arriero JM, Campo P, Martínez-Moragón E, Molina J, et al.; and the Working Group for the Consensus Document on the Management of Severe Asthma in Adults in Primary Health Care. Management and referral of patients with severe and poorly controlled asthma in primary care. *Fam Pract* 2016;33:678-83.
10. Brito de Sá A, Chanez P, Corbalan J, Correia de Sousa J, Flood B, Heaney L, et al. Cómo mejorar la atención de los adultos con asma de difícil control: guía práctica para profesionales de atención primaria. *Desktop Helper* 2012;2. Disponible en: URL: <https://www.theipcr.org/download/attachments/1901269/>

- DifficulttoManage %20SPANISH.pdf?version=1&modificationDate=1370439893000&api=v2. Último acceso: diciembre de 2019.
11. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Asthma control in patients attending primary care in Spain (Actis study). *Aten Primaria* 2017;49:586-92.
  12. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105:1308-15.
  13. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Seheult J, Mokoka M, D'Arcy S, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018;51.
  14. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2017;22:1262-75.
  15. Pérez de Llano LA, González FC, Añón OC, Perea MP, Caruncho MV, Villar AB. Proyecto Camarón (Control del Asma Mediante el Análisis Regular del Óxido Nítrico). Relación entre presencia de comorbilidad y control del asma. *Arch Bronconeumol* 2010;46:508-13.
  16. Bardin PG, Rangaswamy J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(Suppl 2):S11-7.
  17. Trevor JL, Chipps BE. Severe asthma in primary care: identification and management. *Am J Med* 2018;131:484-91.
  18. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology* 2017;22:651-61.
  19. SEAIC, SEMERGEN, semFYC, SEMG, SEPAR. Criterios de derivación en asma. Documento de consenso. Madrid: Farmalia Comunicación; 2018.
  20. Chung LP, Johnson P, Summers Q. Models of care for severe asthma: the role of primary care. *MJA* 2018;209(Suppl):S34-40.
  21. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, et al.; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. *Chest* 2015;148:870-6.
  22. Cisneros C, Díaz-Campos RM, Marina N, Melero C, Padilla A, Pascual S, et al., on behalf of the DUMA study group. Accreditation of specialized asthma units for adults in Spain: an applicable experience for the management of difficult to control asthma. *J Asthma Allergy* 2017;10:163-9.
  23. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
  24. Wenzel S. Severe asthma phenotypes. UpToDate 2019. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Último acceso: diciembre de 2019.
  25. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Eagle WG, Li H, Li X, et al.; and for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.

# Capítulo 11. Tipos de inhaladores para el asma

Coordinadora: Estefanía Sanjuán Sanchís

Autoras: Estefanía Sanjuán Sanchís,

María José Bujalance Zafra, Marta Villanueva Pérez

## FUNDAMENTOS Y CONSIDERACIONES DE LA TERAPIA INHALADA

La vía inhalatoria es de elección para la administración de los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas. Sus principales ventajas respecto a otras vías son la acción directa sobre el órgano diana, superior rapidez de acción, mayor efecto terapéutico con menor dosis de fármaco y escasos efectos secundarios al evitar la vía sistémica. Su principal desventaja es que precisa de adiestramiento para asegurar una correcta realización de la técnica inhalatoria<sup>1-4</sup>.

El objetivo de un dispositivo de inhalación es transportar las partículas del fármaco (ya sea en suspensión, disolución o en forma de polvo seco) hasta las zonas más distales del árbol respiratorio y conseguir que se depositen<sup>5,6</sup>.

Los factores que influyen en el depósito pulmonar correcto de un fármaco son los siguientes<sup>1,2,4,7-9</sup>:

- **Tamaño de las partículas:** es el factor más importante. Los inhaladores generan aerosoles de partículas de distinto tamaño. Interesan las partículas de en-

tre **0,5 y 5  $\mu\text{m}$**  para que lleguen hasta las pequeñas vías respiratorias depositándose por un mecanismo de sedimentación. Las partículas grandes, de 5-10  $\mu\text{m}$ , impactan por inercia en las grandes vías respiratorias. Las inferiores a 0,5  $\mu\text{m}$  no llegan a depositarse y, o se expulsan con la espiración, o atraviesan la membrana alveolo-capilar.

- **Anatomía y calibre de la vía aérea.**
- **Velocidad de emisión de las partículas:** cuanto mayor sea la velocidad de salida de las partículas, mayor será el impacto en la vía aérea superior.
- **Volumen de aire inhalado:** cuanto más profunda y homogénea sea la inspiración, mayor será la penetrabilidad de las partículas.
- **Flujo inspiratorio: el ideal está entre 30 y 60 l/min.** Los flujos excesivamente altos (>100 l/min) favorecen la impactación en la orofaringe y los excesivamente bajos (<30 l/min) pueden favorecer que el fármaco no llegue a la vía aérea distal.
- **Apnea tras la inhalación:** debe ser de al menos 5-10 segundos, o tanto como sea posible, para favorecer la sedimentación de partículas en la vía aérea inferior.
- **Técnica de inhalación:** es uno de los factores más importantes, que determina la biodisponibilidad del fármaco en la

vía aérea inferior y la eficacia terapéutica de los inhaladores.

El uso incorrecto de los inhaladores empeora el control del asma e incrementa la tasa de exacerbaciones y la carga económica<sup>10-12</sup>.

## INHALADORES CONTENIDOS EN CARTUCHO PRESURIZADO

En la tabla 1 se presentan los dispositivos disponibles, los fármacos, el grupo terapéutico, los nombres comerciales, dosis de presentación y depósito pulmonar (%)

### El inhalador en cartucho presurizado clásico o *pressurized metered-dose inhaler*

#### Características<sup>1,3,9,13,14</sup>

El fármaco micronizado se halla en **suspensión** en el interior de un cartucho de unos 10 ml junto con propelentes, surfactantes y otros aditivos, los cuales pueden causar algunos efectos no deseados como tos, irritación faríngea, disfonía e incluso broncoconstricción. El cartucho dispone de una válvula en su base por la que se conecta a un soporte de plástico del que se puede separar. En este soporte se encuentra la boquilla para los labios del paciente. Cuando se presiona el cartucho la válvula libera una dosis fija y uniforme del fármaco transformando el líquido en gas.

#### Instrucciones de uso y técnica de inhalación<sup>5-7,9,15-18</sup>

- Quitar la tapa.
- Agitar el inhalador para que se mezcle la suspensión.

- Colocar en vertical, en forma de L.
- Ponerse erguido con la cabeza inclinada ligeramente hacia atrás.
- Espirar hasta quedar sin aire con el inhalador alejado de la boca.
- Colocar la boquilla entre los labios evitando que la lengua obstruya la salida.
- Empezar a **inspirar lenta y profundamente**.
- Presionar el inhalador (una sola vez) y seguir inspirando.
- Sin soltar el aire, retirar el inhalador de la boca.
- Mantener una apnea de al menos 5-10 segundos (o tanto como sea posible).
- Espirar el aire lentamente por la nariz.
- Tapar el inhalador.
- Enjuagar la boca sin tragar.

#### Errores más comunes<sup>6,9</sup>

No quitar la tapa, no agitar, no colocar en forma de L, no espirar previamente, no ajustar bien los labios alrededor de la boquilla, **no coordinar la pulsación con la inhalación** (error más frecuente y crítico), inspirar de forma demasiado rápida o poco profunda, no mantener la apnea tras la inhalación y no enjuagar la boca.

#### Ventajas y limitaciones<sup>6,9,13,14</sup>

Véase tabla 2.

#### Limpieza y mantenimiento<sup>5,6,9</sup>

Primero, es necesario separar el cartucho del envoltorio plástico y lavar este (no mojar el cartucho) con agua y jabón. Después, hay que aclararlo y secarlo para eliminar posibles restos de agua en el interior del activador de la válvula.

**Tabla 1. Dispositivos de inhalación en cartucho presurizado para el asma.**

Dispositivo	Grupo	Fármaco	Nombre comercial	Dosis (µg/pulsación)	Depósito pulmonar (%)	
	Inhalador en cartucho presurizado clásico	SABA	Salbutamol	Ventolin®; Ventoaldo®; Salbutamol Aldo Unión®; Salbutamol Sandoz®	100	7,8-34
		SAMA	Ipratropio (bromuro)	Atroaldo®; Atrovent®	20	
		LABA	Salmeterol	Beglan®; Betamican®; Inaspir®; Serevent®	25	
			Formoterol	Broncoral Neo®	12	
		CI	Beclometasona	Becloasma®; Becotide®	50	
				Becloasma®; Becloforte®	250	
			Budesonida	Budesonida Aldo Unión®	50; 200	
				Budesonida Pulmictan®	200	
				Budesonida Pulmictan infantil®	50	
			Olfex Bucal®	50; 200		
		Fluticasona	Flixotide®; Flusonal®; Inalacor®; Trialona®	50; 250		
SABA/CI	Salbutamol/beclometasona	Ventoduo®	100/50			
LABA/CI	Formoterol/fluticasona (propionato)	Flutiform®	50/5; 125/5; 250/10			
		Anasma®; Inaladu®; Plusvent®; Seretide®	25/50; 25/125; 25/250			
		Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma®	25/125; 25/250			
	Modulite®	LABA/CI	Formoterol/beclometasona	Formodual®; Foster®	100/6; 200/6	31-34
	Alvesco®	CI	Ciclesonida	Alvesco®	160	50-52

Continúa

**Tabla 1. Dispositivos de inhalación en cartucho presurizado para el asma (continuación).**

Dispositivo	Grupo	Fármaco	Nombre comercial	Dosis (µg/pulsación)	Depósito pulmonar (%)
	Ribujet® CI	Budesonida	Ribujet®	200	11,2-68,3
	K-haler® LABA/ CI	Formoterol/ fluticasona (propionato)	Flutiform K-haler®	5/50; 5/125	27-45

Elaboración propia.

CI: corticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada; SABA: agonistas  $\beta_2$  de acción corta; SAMA: anticolinérgicos de acción corta.

**Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los inhaladores presurizados.**

Ventajas	Limitaciones
Pequeño tamaño, manejable y económico	Técnica de inhalación compleja: necesita coordinar la pulsación con la inhalación
Dosis exacta, estéril y reproducible	Precisa agitar antes de inhalar
Inhalación perceptible para quien la realiza	Alto depósito orofaríngeo: 50-80 % (más efectos adversos locales)
Se puede acoplar a cámaras de inhalación (muy útiles en crisis de broncoespasmo)	Escaso depósito pulmonar: aproximadamente un 10 % (sin cámara)
Requiere un bajo flujo inspiratorio (20-30 l/min)	Efecto freón-frío (interrupción de la inspiración) y a veces irritante en la faringe
Gran variedad de principios activos	No todos tienen contador de dosis
Fácil de limpiar y conservar	El gas es inflamable

Elaboración propia, adaptada de Romero de Ávila Cabezón et al.<sup>6</sup>, Carretero Gracia et al.<sup>9</sup>, Infac<sup>13</sup> y Plaza<sup>14</sup>.

### Otras consideraciones<sup>6,9,14,17,19</sup>

- Se debe conservar protegido de la luz solar directa (u otras fuentes de calor) y a una temperatura inferior a 30 °C.
- Antes de usar o llevar varios días sin utilizarlo, se deben realizar entre 2 y 4 pulsaciones en el aire para cebar y asegurarse de que funciona.
- Se recomienda esperar al menos 30 segundos antes de administrar más dosis del mismo fármaco y 5 minutos si se utiliza otro fármaco diferente.
- Se debe evitar accionar el dispositivo en dirección a los ojos por el riesgo de efectos irritantes.
- Cuando las dosis se terminan, el dispositivo sigue lanzando el propelente, de

manera que se pueden realizar más inhalaciones sin principio activo.

El inhalador en cartucho presurizado (ICP) de última generación se caracteriza por ser más pequeño, emitir una nube de aerosol más lenta y templada (facilita la coordinación de la inhalación) y tener contador de dosis con código de colores<sup>17</sup>. Para su limpieza, no se debe extraer el cartucho de la carcasa y hay que utilizar un paño/pañuelo seco.

### El inhalador en cartucho presurizado de partículas extrafinas. Sistema Modulite® y sistema Alvesco®

#### Características y diferencias respecto al inhalador en cartucho presurizado clásico<sup>3,5,6,9,16-18</sup>

- El fármaco se encuentra en **solución** dentro del cartucho, no en suspensión, por lo que **no es necesario agitar** el dispositivo (el resto de instrucciones serían las mismas que para el ICP clásico).
- El orificio de salida de la válvula es menor, de manera que produce una nube de aerosol con partículas extrafinas (1-2 µm) y con velocidad de emisión más lenta que facilita la coordinación de la inhalación, disminuye el impacto orofaríngeo y aumenta el depósito pulmonar del aerosol.
- Al igual que un ICP clásico, se puede asociar a una cámara espaciadora.
- La temperatura de salida del fármaco es mayor que en un ICP clásico (14 °C frente a -2 °C), lo que evita el efecto freón-frío que con frecuencia detiene la inspiración.
- El sistema Modulite® debe conservarse en nevera hasta su primer uso. Una vez usado, se debe consumir antes de 12 semanas. Posee un contador de dosis que baja de uno en uno.

- El sistema Alvesco® tiene la boquilla redonda, lo que lo hace incompatible con la mayoría de cámaras.

### El inhalador en cartucho con cámara espaciadora incorporada. Sistema Jet® (Ribujet®)

#### Características y diferencias respecto al inhalador en cartucho clásico<sup>6,7,9,13</sup>

Se trata de un cartucho presurizado que lleva incorporado un espaciador circular de pequeño volumen. Este dispositivo no tiene válvula unidireccional y equivale a utilizar un cartucho presurizado convencional con cámara, lo que evita la coordinación entre la pulsación y la inhalación y disminuye el depósito orofaríngeo.

#### Instrucciones de uso y técnica de inhalación<sup>7</sup>

Es similar al ICP clásico, pero con cada pulsación se pueden realizar varias inspiraciones sucesivas.

#### Limpieza y mantenimiento<sup>6,7,9</sup>

La limpieza del pulsador espaciador Jet® puede efectuarse con agua y jabón después de extraer el cartucho. Hay que secarlo posteriormente.

#### Otras consideraciones<sup>6,7,9</sup>

- Se debe conservar en sitio fresco y seco, alejado de fuentes de calor o humedad.
- Hay que esperar al menos 30 segundos antes de administrar más dosis.

## El inhalador activado por la inspiración o *breath-actuated inhaler*. Sistema K-haler®

### Características<sup>14,16</sup>

Al abrir la tapa naranja del dispositivo (situada en la boquilla), se presiona de forma automática el cartucho y se carga una dosis del fármaco, que permanece retenida por una válvula. La dosis se libera con el inicio de la maniobra inspiratoria del paciente.

### Instrucciones de uso y técnica de inhalación<sup>16</sup>

Son las mismas que para el ICP clásico, pero una vez iniciada la inspiración el inhalador se dispara automáticamente.

### Ventajas y limitaciones<sup>14,16</sup>

Véase la tabla 3.

### Otras consideraciones<sup>14,16,19</sup>

- No se debe conservar a una temperatura superior a 25 °C ni refrigerar o congelar.
- Una vez abierto, se debe utilizar antes de tres meses.
- Si el inhalador es nuevo o no se ha usado durante más de tres días, debe cebarse.
- Tiene contador de dosis codificado mediante colores.

## EL INHALADOR DE NUBE DE VAPOR SUAVE O INHALADOR DE NIEBLA FINA O *SOFT MIST INHALER*. SISTEMA RESPIMAT®

En la tabla 4 se presenta el dispositivo indicado para el asma, el grupo terapéutico, el fármaco, el nombre comercial, dosis de presentación y depósito pulmonar (%).

### Características<sup>14,16</sup>

Dispositivo híbrido entre los ICP y los nebulizadores. Atomiza la solución acuosa de

**Tabla 3. Ventajas y limitaciones del sistema K-haler®.**

Ventajas	Limitaciones
Portátil y duradero	Es preciso agitar antes de inhalar, ya que el fármaco se encuentra en suspensión
Requiere un flujo inspiratorio bajo (30 l/min)	Requiere propelentes
Dosis independiente del flujo inspiratorio	Pocos principios activos disponibles
Liberación a baja velocidad del fármaco	
Menor depósito orofaríngeo y mayor depósito pulmonar	
Fácil de aprender y utilizar: no requiere coordinación	
No requiere cámara espaciadora	

*Elaboración propia, adaptada de Plaza<sup>14</sup> y Clemente Laserna et al.<sup>16</sup>.*

**Tabla 4. Dispositivos de inhalación en cartucho presurizado para el asma.**

Dispositivo	Grupo	Fármaco	Nombre comercial	Dosis (µg/pulsación)	Depósito pulmonar (%)	
	Respimat®	LAMA	Tiotropio	Spiriva®	2,5	40-53

Elaboración propia.

LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada.

medicamento mediante la energía mecánica generada por un resorte que lo comprime. La solución liberada atraviesa un filtro con microcanales que divide y reconduce el aerosol al exterior y genera una nube de vapor suave.

### Instrucciones de uso y técnica de inhalación<sup>5,14,16,19</sup>

- Insertar el cartucho en el dispositivo y purgarlo.
- Sujetar el inhalador erguido y tapado.
- Girar la base (media vuelta) en el sentido de las flechas hasta oír un clic.
- Abrir la tapa de la boquilla.
- Espirar hasta quedar sin aire con el inhalador alejado de la boca.
- Cerrar los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire.
- Apuntar el inhalador hacia el fondo de la garganta.
- **Inspirar lenta y profundamente** y pulsar el botón.
- Mantener una apnea de al menos 5-10 segundos (o tanto como sea posible).
- Espirar el aire lentamente por la nariz.
- Cerrar la tapa.
- Enjuagar la boca sin tragar.

### Ventajas y limitaciones<sup>5,9,14</sup>

Véase la tabla 5.

### Otras consideraciones<sup>5,9,19</sup>

- Si no se ha utilizado durante más de 7 días, se debe realizar una pulsación hacia el suelo.
- Si no se ha utilizado durante más de 21 días, hay que repetir los pasos de girar-abrir-pulsar hasta observar una nube. Entonces, hay que volver a repetir los pasos tres veces más.
- Contiene 60 dosis e indicador de dosis numérico y por color. Una vez ha alcanzado el final de la zona roja, el inhalador se bloquea.
- Se debe limpiar la boquilla, incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, solo con un trapo húmedo o un pañuelo al menos una vez a la semana.
- Debe evitarse accionar el inhalador en dirección a los ojos por el riesgo de efectos irritantes.

Recientemente, se ha comercializado el dispositivo Respimat® en formato reutilizable<sup>20</sup> con las siguientes ventajas:

- Recargable hasta 6 cartuchos por dispositivo, con 60 dosis cada cartucho.
- Giro de carga más suave.
- Contador de cartucho.
- Indicador de dosis (numérico y de color) más visual en la base del cartucho.
- La cubierta se libera automáticamente para facilitar el recambio del cartucho.
- Impacto medioambiental reducido.

**Tabla 5. Ventajas y limitaciones del sistema Respimat®.**

Ventajas	Limitaciones
Velocidad de salida más lenta que con un inhalador en cartucho presurizado con mayor duración de la nube de aerosol (facilita la coordinación)	Pocos principios activos disponibles
Buena percepción de la inhalación	Hay que administrar 2 inhalaciones juntas a la misma hora
Coordinación más fácil entre la maniobra de inhalación y de pulsación	El cartucho con el fármaco no viene montado en el dispositivo, hay que insertarlo y purgarlo
Menor depósito orofaríngeo (27 %)	Puede resultar complicado de manejar en pacientes de edad avanzada o con problemas en las manos
Mayor depósito pulmonar (53 %)	
Dosis medida y exacta	
Se puede acoplar a cámaras	
No es preciso agitar antes de inhalar	
No usa propelentes	

*Elaboración propia, adaptada de Plaza<sup>14</sup> y Clemente Laserna et al.<sup>16</sup>.*

## ESPACIADORES Y CÁMARAS DE INHALACIÓN

### Características<sup>1,5,13,14,21,22</sup>

«Espaciador» es un término genérico que se utiliza para cualquier tubo abierto colocado sobre la boquilla de un ICP para extender su distancia desde la boca. En la tabla 6 se muestran algunos de los espaciadores disponibles. Deben tener un volumen mínimo de 100 ml y la distancia entre el ICP y la boca tiene que ser de 10-13 cm, para permitir la expansión del aerosol y la evaporación del gas propelente. Si el espaciador fuese más pequeño, la dosis efectiva podría verse reducida en un 60 %.

Los espaciadores son de un solo uso y pueden suponer una alternativa en caso de utilización de cámaras compartidas, como puede ser la consulta de Atención Primaria, evitando así la necesidad de limpieza y desinfección de alto nivel.

Una cámara de inhalación es un espaciador con una o dos válvulas unidireccionales, lo que permite la inspiración del contenido de la cámara, pero no la espiración dentro de ella. Para un uso individual se recomienda emplear cámaras de inhalación con válvula.

El objetivo del uso de los espaciadores/cámaras es, por un lado, simplificar la técnica de inhalación, ya que se elimina la necesidad de coordinar el disparo-inspiración, y,

por otro, mejorar la eficiencia, al disminuir el depósito orofaríngeo y aumentar un 20 % el depósito pulmonar del fármaco. En la tabla 7 se muestra una comparativa entre depósito pulmonar y faríngeo, según se utilicen las cámaras combinadas con ICP (una o varias pulsaciones) o con inhalador de nube de vapor suave. También se elimina el efecto freón frío y se disminuyen los efectos secundarios locales y sistémicos.

Las diferencias entre los distintos tipos de cámaras no son clínicamente relevantes<sup>23</sup>.

En algunas cámaras de inhalación se puede adaptar una mascarilla, lo que permite utilizarlas en niños y ancianos, en personas que realizan una mala técnica y en personas con problemas de salud como pará-

lisis facial, demencia, obnubilación, coma, etc., pero es importante que la mascarilla se adapte a la cara y proporcione un buen ajuste.

En lactantes y niños pequeños, las cámaras con válvulas inspiratorias o espiratorias de baja resistencia son más adecuadas, por el menor volumen corriente y bajo flujo inspiratorio.

En el tratamiento de las exacerbaciones del asma, excepto las de riesgo vital, el efecto de un broncodilatador administrado con cámara es equivalente al proporcionado mediante nebulización. Por tanto, no se recomienda utilizar nebulizadores en Atención Primaria si el fármaco se puede administrar con un ICP + cámara.

**Tabla 6. Espaciadores sin válvula.**

			
LiteAire®	DispozABLE™ Cardboard Spacer®	Space Chamber Slim®	Livingstone Cardboard Spacer®

*Elaboración propia.*

**Tabla 7. Depósito pulmonar y faríngeo; diferencias según se combine la cámara con ICP o con IVS.**

	Depósito pulmonar (%)	Depósito faríngeo (%)
ICP + cámara (1 pulsación)	20	15
ICP + cámara (varias pulsaciones)	15	10
IVS + cámara	No hay diferencias significativas en el FEV1 valle entre IVS y IVS + cámara	

*Elaboración propia, adaptada de González Rey et al.<sup>5</sup>*

*FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ICP: inhalador en cartucho presurizado;*

*IVS: inhalador de nube de vapor suave.*

En la tabla 8 se presentan algunas de las cámaras de inhalación disponibles, la compatibilidad con los ICP y diferentes características de cada una de ellas.

## Instrucciones de uso y técnica de inhalación<sup>4,5,13,14,18</sup>

- Si la cámara está desmontada, se deben montar correctamente las piezas.
- Quitar la tapa y agitar el inhalador (en caso de ICP en suspensión).
- Acoplar el inhalador a la cámara/espaciador.
- Verificar que no haya objetos extraños en la boquilla que podrían inhalarse.
- Ponerse erguido con la cabeza inclinada ligeramente hacia atrás.
- Espirar hasta quedar sin aire.
- Colocar la boquilla de la cámara entre los labios evitando que la lengua obstruya la salida.
- Presionar el inhalador **una sola vez**.
- **Inspirar lenta y profundamente** tras una breve pausa de 1-2 segundos, para dar tiempo a que el fármaco se distribuya por la cámara. No se debe esperar más de 3 segundos, ya que la mayoría de las moléculas quedarían pegadas a las paredes de la cámara. En caso de cámara con silbato, si se escucha el silbato, se debe reducir la velocidad de flujo inspiratorio hasta que desaparezca el silbato; este es el flujo inspiratorio correcto.
- Mantener la apnea unos 5-10 segundos (o tanto como sea posible).
- Espirar el aire lentamente por la nariz.
- Desmontar el inhalador de la cámara/espaciador y tapar.
- Enjuagar la boca sin tragar.

**Alternativa:** si se utiliza la cámara con mascarilla en un niño o adulto que no puede colaborar activamente, hay que sostener la cámara con la mascarilla bien ajustada a la cara y mantener después de presionar el in-

halador durante cinco respiraciones completas (inhalación + espiración). Se debe repetir por cada pulsación que se haya prescrito.

## Errores más comunes<sup>10,14,21</sup>

Montaje incorrecto de las piezas, no retirar el tapón del ICP, no agitar el ICP, no hacer una espiración completa, no hacer una inspiración máxima, no hacer apnea tras la inhalación, no lavar periódicamente la cámara y no enjuagar ni hacer gárgaras al finalizar. Si se utiliza con mascarilla, no ajustar correctamente la mascarilla a la cara.

## Ventajas y limitaciones<sup>14,21</sup>

Veáse la tabla 9.

## Limpieza y mantenimiento<sup>14,18,21</sup>

- Se recomienda limpiar las cámaras una vez por semana con agua tibia jabonosa, enjuagarlas con agua y dejarlas secar al aire sin frotar; de este modo se evita la carga electrostática que disminuiría la cantidad de fármaco disponible. Es importante vigilar el funcionamiento correcto de las válvulas y cambiar la cámara si está deteriorada.
- Las cámaras de plástico deberían sustituirse al menos cada 12 meses.

## INHALADORES DE POLVO SECO O DRY-POWDER INHALER

### Inhaladores de polvo seco monodosis o *single-dose dry-powder inhaler*<sup>1,5,13,14,18,21</sup>

Los fármacos con indicación para asma disponibles en inhaladores de polvo seco

**Tabla 8. Cámaras de inhalación.**

Dispositivo	Volumen (ml)	Válvulas	Compatibilidad con los ICP	Mascarilla	Peculiaridades
 <p>AeroChamber Plus® Flow-Vu® (Sandoz)</p>	149	2 de baja resistencia	Universal	Sí (posibilidad con y sin)	Antiestática Mascarilla Comfort Seal® Tiene silbato para indicar el correcto flujo inspiratorio
 <p>AeroPEP Plus®</p>	145	1 válvula espiratoria de presión positiva	Universal	No	
 <p>Compact Space®</p>	160	1	Universal	Sí (posibilidad con y sin)	
 <p>Fisonair®</p>	800	1	Universal	No	
 <p>Inhalventus®</p>	760	1	Compatible con Budesonida Aldo-Unión®, Budesonida Pulmictan®, Butosol®, Ventoaldo®	No	Financiada por la Seguridad Social
 <p>Nebulfarma®</p>	250	1	Universal	Sí	
 <p>Optichamber Diamond® (Philips Respironics)</p>	140	2 de baja resistencia	Universal	Sí (posibilidad con y sin)	Antiestática Tiene silbato para indicar el correcto flujo inspiratorio
 <p>Prochamber®</p>	145	1	Universal	Sí (posibilidad con y sin)	Antiestática Financiada por la Seguridad Social

Continúa

**Tabla 8. Cámaras de inhalación (continuación).**

Dispositivo	Volumen (ml)	Válvulas	Compatibilidad con los ICP	Mascarilla	Peculiaridades
 Volumatic®	750	1	Compatible con inhaladores de GlaxoSmithKline	No	Financiada por la Seguridad Social
 VORTEX®	210	1	Universal	Sí (posibilidad con y sin)	

Elaboración propia, adaptada de Plaza<sup>14</sup>.  
ICP: inhalador en cartucho presurizado.

**Tabla 9. Ventajas y limitaciones de las cámaras de inhalación.**

Ventajas	Limitaciones
No precisan coordinación	No todas están financiadas por la Seguridad Social
Requieren bajo flujo inspiratorio	Gran tamaño, difíciles de transportar y de manejar
Depósito pulmonar superior al ICP sin cámara (20 %)	Si se frota se produce carga electrostática y disminución del fármaco disponible
Reducción de efectos secundarios locales	Incompatibilidad entre algunas cámaras e inhaladores (no todos encajan en todas las cámaras)
Permiten adaptación a mascarillas	Precisan una limpieza más laboriosa

Elaboración propia, adaptada de Plaza<sup>14</sup> y Aoiz et al.<sup>21</sup>.  
ICP: inhalador en cartucho presurizado.

(IPS) monodosis se presentan en dos sistemas o dispositivos diferentes: Aerolizer® y Breezhaler®.

El principio activo se encuentra en cápsulas que contienen una única dosis de fármaco. La energía necesaria para generar el aerosol la crea la persona al inspirar, provocando un flujo turbulento, y no el propio dispositivo como en los ICP. El flujo inspiratorio mínimo requerido para activar el sistema es de 30 l/min, aunque el ideal es de 30-60 l/min.

En la tabla 10 se presentan los dispositivos disponibles, los fármacos, el grupo terapéutico, los nombres comerciales,

dosis de presentación y depósito pulmonar (%).

### Aerolizer®

Tiene una boquilla alargada que, con un giro lateral, permite el acceso a la base del dispositivo. En esta tiene dos pulsadores que se deben presionar a la vez para perforar la cápsula. Dispone de un capuchón protector.

### Breezhaler®

Evolución del Aerolizer®, la boquilla se abre doblándose sobre el propio dispo-

**Tabla 10. Dispositivos de inhaladores de polvo seco monodosis para el asma.**

Dispositivo	Fármaco	Grupo	Nombre comercial	Dosis (µg)	Depósito pulmonar (%)	
	Aerolizer®	Formoterol	LABA	Broncoral®; Foradil®; Neblik®; Formoterol EFG®	12	13-20
	Breezhaler®	Budesonida	Cl	Miflonide®	200 400	39

Elaboración propia, adaptada de Plaza<sup>14</sup>.

Cl: corticoides inhalados; LABA: agonistas β<sub>2</sub> de acción prolongada.

sitivo. Dispone también de un capuchón protector.

zan lactosa como diluyente del principio activo.

### Inhaladores de polvo seco multidosis o *multi-dose dry-powder inhaler*<sup>1,2,6,7,11,12,14,21,22,24-26</sup>

Los IPS multidosis indicados para el asma pueden ser de dos tipos:

- Sistemas predosificadores multidosis (**Accuhaler®**, **Forspiro®** y **Ellipta®**). La dosis del fármaco se encuentra preparada en dosis individuales en pequeños alveolos cerrados herméticamente en blísteres de aluminio; al accionar el dispositivo, se perforan y liberan el fármaco.
- Sistemas de depósito (**Clickhaler®**, **Easyhaler®**, **Nexthaler®**, **Novolizer®**, **Spiromax®**, **Turbuhaler®** y **Twisthaler®**). El fármaco se encuentra en un depósito en el interior del sistema y la emisión de la dosis unitaria se realiza mediante un dispositivo dosificador. Contienen cantidades elevadas de fármaco, lo que permite un mayor número de dosis que con los predosificados, pero están menos protegidos contra la humedad ambiental. Utili-

Todos los dispositivos multidosis disponen de contador de dosis.

En la tabla 11 se presentan los dispositivos disponibles, los fármacos, el grupo terapéutico, los nombres comerciales, dosis de presentación y depósito pulmonar (%).

### Características e instrucciones del dispositivo<sup>2,4,6,7,13,14,15,26</sup>

#### Accuhaler® (Diskus® en países anglosajones)

Dispositivo con 60 dosis dispuestas en un blíster enrollado dentro del inhalador. Hay que abrirlo girando la carcasa externa, que deja al descubierto la boquilla y una palanca. Al pulsar esta, se desliza el obturador de la boquilla y se destapa la dosis. Tras la inhalación, basta con volver a girar, en sentido contrario, la carcasa externa (sin subir la palanca). Dispone de una pequeña ventana que indica el número de dosis restantes, las cinco últimas sobre fondo rojo.

**Tabla 11. Dispositivos de inhalación en polvo seco multidosis para el asma.**

Dispositivo	Fármaco	Grupo	Nombre comercial	Dosis (µg)	Depósito pulmonar (%)
	Salmeterol	LABA	Beglan®; Betamican®; Inaspir®; Serevent®	50	12-37,1
	Fluticasona	CI	Flixotide®; Flusonal®; Inhalacor®	100; 250; 500	
	Salmeterol/ fluticasona	LABA/CI	Anasma®; Inhaladuo®; Plusvent®; Seretide®	50/100; 50/250; 50/500	
	Salbutamol	SABA	Salbutamol Clickhaler®	114	
	Budesonida	CI	Budesonida Easyhaler®	100	18,5-31
	Formoterol/ budesonida	LABA/CI	Bufomix Easyhaler®; Gibiter Easyhaler®	4,5/160	
	Vilanterol/ fluticasona	LABA/CI	Relvar Ellipta®	22/92; 22/184	
	Salmeterol/ fluticasona	LABA/CI	Airflusal Forspiro®	50/250; 50/500	
	Formoterol/ beclometasona	LABA/CI	Formodual Nexthaler®; Foster Nexthaler®	6/100; 6/200	56
	Salbutamol	SABA	Ventilastin Novolizer®	100	
	Formoterol	LABA	Formatris Novolizer®	12	
	Budesonida	CI	Novopulm Novolizer®	200	

Continúa

**Tabla 11. Dispositivos de inhalación en polvo seco multidosis para el asma (continuación).**

Dispositivo	Fármaco	Grupo	Nombre comercial	Dosis (µg)	Depósito pulmonar (%)
	Formoterol/ budesonida	LABA/CI	BiResp Spiromax®; DuoResp Spiromax®	4,5/160	
	Salmeterol/ fluticasona	LABA/CI	Aerivio Spiromax®	50/500	
	Terbutalina	SABA	Ternasmin Turbuhaler®	500	14,2-38
	Formoterol	LABA	Oxis Turbuhaler®	4,5	
	Formoterol/ budesonida	LABA/CI	Rilast Turbuhaler®; Symbicort Turbuhaler®	4,5/80; 4,5/160	
	Mometasona	CI	Asmanex Twisthaler®	200	36-37

Elaboración propia, adaptada de CADIME<sup>26</sup>.

CI: corticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada; SABA; agonistas  $\beta_2$  de acción corta.

### Clickhaler®

El mecanismo de operación incluye un botón deslizante que se empuja hacia abajo y traslada así el polvo hacia el pasaje de inhalación. Se debe retirar la cubierta de la boquilla del inhalador; luego, hay que agitar bien el inhalador y sujetar en posición vertical, con el pulgar en la base y un dedo sobre el pulsador. Hay que presionar este firmemente una sola vez. Un contador unido al mecanismo de operación indica el número de dosis efectuadas; la ventana del contador pasa a rojo cuando solo quedan

10 dosis remanentes. Después de que la última dosis se ha utilizado, el botón deslizante se bloquea para prevenir su uso.

### Easyhaler®

Su diseño recuerda a un inhalador presurizado. El depósito de polvo se encuentra en el cuerpo del inhalador. Primero, hay que agitar el inhalador. Se debe colocar el inhalador en vertical en forma de L (con la boquilla hacia abajo). Para cargarlo debe accionarse la parte superior (de color) del

inhalador que, cuando tiene el protector de la boquilla colocado, impide que por error se active. Por último, se debe pulsar el botón de la parte superior hasta oír un clic y soltar hasta oír un nuevo clic. Está diseñado para 200 dosis e incorpora un sistema contador que muestra las últimas 20 en color rojo. Contiene lactosa.

### ElIPTa®

Se trata de un dispositivo basado en la evolución del sistema Accuhaler® que contiene 30 dosis. Para preparar el medicamento, hay que deslizar la tapa hacia abajo hasta oír el clic (no agitar). Se debe colocar la boquilla del dispositivo en la boca y cerrar herméticamente los labios alrededor, sin bloquear las ranuras de ventilación. Una vez finalizado, hay que deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla. Dispone de un contador unitario de dosis. Cuando quedan menos de 10 dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis.

### Forspiro®

Variante del sistema Accuhaler®; contiene 60 dosis. Es visible el contador de dosis al abrir la tapa protectora. Incorpora un código BIDi tanto en el envase como en el inhalador que enlaza con un vídeo de la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que aporta información acerca del inhalador y la correcta administración del fármaco. Primero, hay que abrir la tapa protectora hacia abajo, subir la palanca blanca hasta oír un clic y bajarla hasta volver a oír otro clic. Después, se debe colocar la boquilla entre los labios y los dientes, evitando que

la lengua obstruya la salida de la boquilla, con la tapa protectora hacia abajo. La tira de aluminio se debe cortar de la cámara lateral tirando cuidadosamente de la tira contra los «dientes». No se debe tirar con fuerza de la tira o arrancarla. Las tiras de aluminio con líneas negras no contienen medicamento. Nunca debe haber más de tres secciones de lámina de aluminio en la cámara lateral, ya que esto puede causar que el inhalador se atasque. Manipular la palanca blanca sin inhalar puede llevar a que se desperdicien dosis.

### Nexthaler®

Consiste en un dispositivo multidosis de polvo con partículas extrafinas con 120 dosis disponibles. Tras deslizar la tapa, la dosis ya está preparada para su inhalación. Cuando se ha utilizado correctamente, se oye un clic; en caso contrario, se deberá volver a efectuar la inspiración. Si se cierra el dispositivo sin inhalar el fármaco, la dosis vuelve al reservorio sin perderse. Dispone de un contador de dosis que no cambia si no se ha realizado una inhalación correcta, lo cual puede ayudar a estimar el cumplimiento del paciente.

### Novolizer®

Es un inhalador con depósito recargable para un máximo de 200 dosis. El depósito de polvo seco del medicamento se encuentra en un cartucho, de manera que, cuando se agota, se cambia solo el cartucho y no todo el inhalador. Para usarlo, tras quitar la tapa de la boquilla hay que apretar la tecla grande de color hasta el fondo. En ese momento, la ventana de color que se encuentra en la parte anterior del dispositivo cambiará del color rojo al color verde, lo que significa que está preparado para la inhalación. Al in-

halar, el paciente percibe que la maniobra ha sido correcta gracias a un triple mecanismo: se oye un clic, luego un silbido y la ventana de color vuelve a cambiar al color rojo. Requiere un flujo inspiratorio mínimo de 60-90 l/min para que se libere la dosis. El cartucho se puede dejar en el dispositivo Novolizer® hasta su consumo total, o hasta seis meses después de su inserción. Como excipiente, lleva lactosa.

### Spiromax®

Consta de un depósito del fármaco y excipiente unido a un separador ciclónico. Necesita un flujo de inspiración mínimo de 40-60 l/min y está preparado para 200 dosis. Se debe colocar el inhalador en posición vertical en forma de L (boquilla en la parte de abajo) y, al bajar la tapa del inhalador, el clic indicará que está cargado. Hay que comprobar el indicador de dosis para ver que hay 60 inhalaciones en el inhalador. El indicador de dosis muestra el número de inhalaciones que quedan solo con los números pares. Cuando queden 20 inhalaciones o menos, los números aparecerán en rojo sobre fondo blanco.

### Turbuhaler®

Dispone de un contenedor de fármaco que lo suministra a un sistema de «enrasadores», que a su vez lo transportan a la zona de inhalación. Se debe colocar en posición vertical, destapar y girar la rosca hasta el tope en una dirección y luego volver a girarla hasta el tope en la otra dirección (se oír un clic en cada giro). Junto a la base de la boquilla hay una pequeña ventana que indica las 20 últimas dosis, que están marcadas en rojo. Cuando la marca roja alcance el margen inferior de la ventana, se debe desechar el dispositivo. Todas las presen-

taciones, excepto la de budesonida, tienen como vehiculizante la lactosa.

### Twisthaler®

Es un dispositivo en forma de cilindro de características similares al anterior. Para su utilización debe colocarse en posición vertical, con la parte coloreada hacia abajo; al destaparlo girando en sentido contrario a las agujas del reloj, se carga automáticamente, y, tras la inhalación, se vuelve a tapar. Al llegar a la última dosis se bloquea. Dispone de contador de dosis en la parte inferior.

## Técnica de inhalación de los inhaladores de polvo seco en general<sup>2,4,6,7</sup>

Con los inhaladores de polvo, la técnica de inhalación es más fácil que con los presurizados, aunque el depósito pulmonar depende del flujo inspiratorio, que debe ser relativamente alto (a partir de 30 l/min) y de la resistencia del dispositivo. Debe insistirse en la necesidad de realizar una maniobra inspiratoria enérgica.

Cada tipo de dispositivo tiene su propia técnica, pero existen algunos pasos comunes:

- Posición del cuerpo (erguido).
- Preparación del dispositivo: hay que insertar la cápsula (IPS unidosis) o cargar (IPS multidosis de depósito).
- Espiración: se debe hacer una espiración completa lejos de la boquilla.
- Inhalación: hay que aplicar los labios alrededor de la boquilla cerrándolos herméticamente y realizar una **inspiración** de forma **rápida y enérgica** (durante 2-3 segundos), efectuando desde el principio el máximo esfuerzo inspiratorio, tan profundo y fuerte como se pueda hasta llenar los pulmones.

- Retención de la respiración (apnea): tras completar la inhalación y retirar el inhalador de la boca, es preciso aguantar la respiración unos 5-10 segundos o lo que sea posible.
- Espiración lenta (nariz).
- Cierre del dispositivo.
- Enjuague de la boca.
- Limpieza del material.
- No colocar adecuadamente los labios en la boquilla (18 %).
- Inhalar de forma demasiado lenta y débil (22 %).
- Inclinar el dispositivo en vez de mantenerlo en la posición correcta durante la carga de la dosis (horizontal para Accuhaler®, vertical para Turbuhaler®).
- Poner la cápsula en el lugar equivocado.
- No presionar a fondo los botones laterales, o presionarlos más de una vez en los IPS monodosis.
- No hacer una espiración completa antes de llevar a cabo la inhalación.
- No hacer una inhalación completa.
- Espirar en la boquilla antes o después de hacer la inhalación.
- No cerrar el inhalador después de usarlo.

### Errores más comunes de los inhaladores de polvo seco en general<sup>11,25</sup>

La técnica de inhalación incorrecta es del 23 % con el IPS y no ha mejorado en los últimos 40 años<sup>11</sup>. Esto supone un obstáculo importante para el control del asma y un incremento del coste para el paciente y el sistema sanitario.

Los errores más frecuentes son:

- No cargar correctamente (29 %).
- Usar el dispositivo después de la fecha de caducidad o cuando esté vacío (46 %).

### Ventajas y limitaciones de los inhaladores de polvo seco en general<sup>7,26</sup>

Veáse la tabla 12.

**Tabla 12. Ventajas y limitaciones de los inhaladores de polvo seco.**

Ventajas	Limitaciones
No precisan coordinación	Precisan un flujo inspiratorio alto según el dispositivo (>30 l/m)
Dosis liberada de fármaco uniforme	Alto impacto orofaríngeo
Depósito pulmonar superior al de otros sistemas (25-35 %)	No se pueden utilizar en menores de 6 años ni en crisis de broncoespasmo
Pequeño tamaño, fácil de transportar y de manejar	Dificultad en la percepción de la inhalación con algunos dispositivos
Informan de las dosis que quedan disponibles	Son más caros que los ICP
No utilizan gases contaminantes	Los IPS monodosis precisan carga de la cápsula (manejo más complicado)
	La humedad puede alterar las partículas en algunos dispositivos
	No son utilizables en pacientes con ventilación mecánica

*Elaboración propia, adaptada de Área de Asma de SEPAR et al.<sup>1</sup> y Calle Rubio et al.<sup>2</sup>.  
ICP: inhaladores en cartucho presurizado; IPS: inhaladores de polvo seco.*

### Limpeza y mantenimiento de los inhaladores de polvo seco en general<sup>7,13,14</sup>

Para su correcta conservación, mantener en un lugar seco con el fin de preservarlo de la humedad, ya que la humedad puede apelmazar las partículas en los IPS multidosis. En los IPS monodosis se recomienda mantener las cápsulas en el envase original hasta su uso y a una temperatura no superior a 25 °C, para evitar alteraciones de estas, como humedad o destrucción y pérdida del fármaco o confusión con otras cápsulas de otros medicamentos.

La limpieza de los dispositivos, después de su utilización, nunca debe realizarse con agua, sino con un paño (sin pelusa), un papel seco alrededor de la boquilla o un cepillo blando para eliminar el polvo residual. Posteriormente, se debe cerrar el inhalador y guardarlo.

### CRITERIOS PARA ELEGIR EL DISPOSITIVO DE INHALACIÓN<sup>5,14,26</sup> (FIGURA 1)

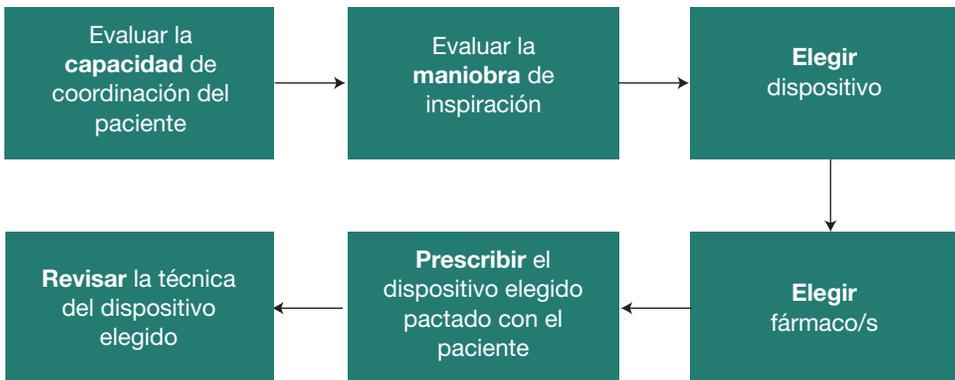
No existe un único dispositivo ideal o mejor que el resto. El mejor dispositivo será aquel que permita realizar la técnica de la manera más eficaz posible teniendo en cuenta las preferencias del paciente y que facilite la mayor adhesión posible al tratamiento.

Si los dispositivos se usan correctamente, ofrecen resultados terapéuticos equiparables, sin que se evidencie una clara superioridad entre los diversos modelos disponibles.

Antes de elegir un dispositivo concreto deberíamos tener en cuenta los siguientes pasos:

- Evaluar la capacidad de coordinación del paciente entre la inhalación y la ac-

Figura 1. Elección del dispositivo de inhalación.



Es necesario **revaluar periódicamente** la idoneidad del sistema de inhalación, así como la revisión de la técnica y del cumplimiento en cada visita

Elaboración propia, adaptada de CADIME<sup>26</sup>.

tivación del dispositivo y comprobar si el estado cognitivo del paciente es adecuado para realizar la maniobra.

- Evaluar la maniobra de inspiración:
  - Rápida y profunda (2-3 segundos): valorar IPS (tanto monodosis como multidosis).
  - Lenta y constante (4-5 segundos): valorar ICP o inhalador de nube de vapor suave.
- Si el paciente puede hacer las dos maniobras, se podrá elegir cualquier dispositivo.
  - Elegir el dispositivo.
  - Elegir fármaco/s.
  - Tener en cuenta las preferencias del paciente.
  - Revisar la técnica del dispositivo elegido.

Una vez elegido/s el/los dispositivo/s, de manera regular y periódica se debe:

- Valorar la adecuación del dispositivo de inhalación a las características del paciente (que no son estáticas).
- Comprobar la técnica de inhalación.
- Comprobar que el paciente conoce el objetivo de cada fármaco (rescate/mantenimiento).
- Comprobar la adhesión al tratamiento.

## ADHESIÓN A LA TERAPIA INHALADA. ESTRATEGIAS DE MEJORA<sup>1,14,24,27,28</sup>

En las enfermedades respiratorias crónicas, se estima que la adhesión terapéutica no supera el 50 %. En el caso del asma las tasas de adhesión se sitúan alrededor del 30 % en muchos estudios.

Conseguir un buen cumplimiento terapéutico es un objetivo fundamental, junto con la realización de la técnica correcta, para lograr un buen control del asma.

Como herramienta para objetivar el grado y el tipo de incumplimiento, disponemos de un cuestionario validado en español: el **test de adhesión a inhaladores (TAI)**<sup>24</sup> (véase el capítulo 4).

Una intervención que pueda ser eficaz en algunas situaciones (por ejemplo, utilizar recuerdos para pacientes que se olvidan) puede ser ineficaz en otras (por ejemplo, si el paciente evita tomar la medicación por los efectos indeseables del fármaco).

Se puede combinar el uso del TAI con otras herramientas para objetivar el grado de cumplimiento, como la información obtenida en el registro electrónico de la retirada de recetas de la farmacia, o con otros test de cumplimiento farmacológico como el de Morisky-Green, la *Medication Adherence Report Scale for Asthma* (MARS-A) o el test de Haynes-Sackett. No obstante, el uso combinado del TAI y el registro electrónico de retirada de fármacos es más útil que cualquiera de ellos por separado.

Deben realizarse intervenciones integrales que incluyan los siguientes puntos:

- Anticiparse a la falta de cumplimiento, estableciendo un diálogo con el paciente sobre las dificultades que pueda encontrar, creando una relación de confianza con una buena comunicación y desarrollando un programa educativo completo.
- Personalizar y adaptar el régimen terapéutico a cada paciente en concreto, implicándolo en la planificación de su tratamiento y en su automanejo.
- Proveer de un sistema de continuidad y accesibilidad.
- Formación continuada a los profesionales sanitarios en el manejo de la adhesión.

**Empoderamiento: autocuidado y autogestión mediante motivación y educación.**

La educación sanitaria es la estrategia para conseguir la participación activa del paciente.

Entender e integrar el asma como patología crónica en el seguimiento de la consulta de

Atención Primaria, donde enfermería tiene un papel clave, contribuiría a un mejor autocuidado. Se deben potenciar intervenciones basadas en hacer partícipe y responsable a la persona en todo el proceso de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Asma de SEPAR, Área de Enfermería de SEPAR, Departamento de Asma ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. Arch Bronconeumol 2013;49(Supl 1):S2-14.
2. Calle Rubio M, Molina París J, Plaza Moral V, Quirce Gancedo S, Sanchis Aldás J, Viejo Bañuelos JL. Terapia inhalada. Teoría y práctica. Madrid: Luzán 5; 2010.
3. Brau Tarrida A, Canela Pujol C, Murillo Aranzana C. ¿Cómo se utilizan los dispositivos de inhalación? FMC 2014;21:153-9.
4. Infac. Técnica y dispositivos de inhalación: puesta al día (I). Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2016;24:29-33.
5. González Rey J, Mascarós Balaguer Balaguer E, García pardo M. Simplemente inhalar. Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP). 2018.
6. Romero de Ávila Cabezón G, González Rey J, Mascarós Balaguer Balaguer E. Las 4 reglas de la terapia inhalada. Grupo de Trabajo de Enfermedades Respiratorias da Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria (Agamfec) y Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP); 2015.
7. García Cases S, Caro Aragonés I, Aguinagalde Toya A, Gaspar Carreño M, Marquez Peiró JF. Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. Revista de la OFIL 2017;27:31-46.
8. Úbeda Sansano MI, Cortés Rico O, Montón Álvarez JL, Lora Espinosa A, Praena Crespo M. Dispositivos de inhalación. El pediatra de Atención Primaria y los dispositivos de inhalación. Documentos técnicos del Grupo de Vías Respiratorias. 2013. Disponible en: URL: <https://www.aepap.org/sites/default/files/gvr/dt-gvr-7-inhaladores.pdf>. Último acceso: 17 de febrero de 2020.
9. Carretero Gracia JA, Cisneros Serrano C, Delgado Romero J, Sanjuán Sanchis E, Trigeros Carrero JA. Pautas de actuación y Seguimiento (PAS). Abordaje del asma en Atención Primaria. Madrid: Editorial IMC; 2018.
10. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1071-81.
11. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. Respir Res 2018;19:10.
12. Kocks JWH, Chrystyn H, Van der Palen J, Thomas M, Yates L, Landis SH, et al. Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. NPJ Prim Care Respir Med 2018;28:43.
13. Infac. Técnica y dispositivos de inhalación: puesta al día (II). Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2016;24:34-43.
14. Plaza V (coord.). GEMA inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispositivos y

- aplicaciones prácticas. Madrid: Luzán 5; 2018.
15. Naberan Toña K. Formas de administración de los fármacos inhalados. Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP). Barcelona: Esmon Publicidad; 2014.
  16. Clemente Laserna MJ, López Santo I. Información básica sobre inhaladores. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia. Servicio Murciano de Salud. Disponible en: URL: <http://www.ffis.es/Inhaladores/index.html>. Último acceso: 17 de febrero de 2020.
  17. Ginel Mendoza L, Giner Donaire J, Plaza Moral V, Quintano Jiménez JA. APP Inhaladores. Boehringer Ingelheim.
  18. Grup Respiratori CAMFIC. Fulls per a pacients. Instruccions d'us de inahaladors i cambres. Disponible en: URL: <http://www.camfic.cat/Fullspacientsie8.aspx>. Último acceso: 17 de febrero de 2020.
  19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: URL: <http://www.aemps.gob.es>. Último acceso: 17 de febrero de 2020.
  20. Dhand R, Eicher J, Hänsel M, Jost I, Meisenheimer M, Whachtel H. Improving usability and maintaining performance: human-factor and aerosol-performance studies evaluating the new reusable Respimat inhaler. *Int J of COPD* 2019;14:509-23.
  21. Aoz JL, Brau A, Flor X, Fraga MM, Fuente M, García MT, et al. Educación sanitaria en ASMA. 2.ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria-EdiDe; 2011.
  22. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000052.
  23. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol. A comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82:495-8.
  24. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas L, De Llano LP, et al. Validation of the «Test of the Adherence to Inhalers» (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:142-52.
  25. Sanchis J, Gich I, Pedersen S; on behalf of the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016;150:394-406.
  26. CADIME. Dispositivos de inhalación para asma y EPOC. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2018;33:9-28.
  27. Curto E, Giner J, Alonso MB, García-Cosío FB, Orue MI, Vega JM, et al. Evaluación de la adhesión terapéutica a los inhaladores en pacientes con asma o EPOC mediante la combinación del test de adhesión a los inhaladores (TAI) y el registro electrónico de retirada de fármacos en farmacia. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(Supl C1):S1-34.
  28. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponible en: URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Último acceso: 17 de febrero de 2020.

# Capítulo 12. Educación sanitaria en asma

Coordinadoras: Núria Sánchez Ruano,  
Laia Lamarca Fornell

Autores: Núria Sánchez Ruano, Laia Lamarca Fornell,  
María del Carmen Antón Sanz, Mercedes Jiménez Ruiz,  
María Luisa López Díaz-Ufano, Ángeles Santos Santos

## INFORMACIÓN GENERAL

La educación en las enfermedades crónicas es fundamental para disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo principal es fomentar el autocuidado del paciente asmático. Se enseñan una serie de conceptos y habilidades que sirven para disminuir la ansiedad del paciente con asma y para que tenga un control mayor sobre su enfermedad<sup>1</sup>. El paciente debe ser capaz de reaccionar ante las previsible variaciones en su sintomatología mediante ajustes en la medicación.

La educación se debe entender como un proceso continuado y progresivo y debe estar presente en cada visita del paciente a nuestra consulta.

## Fases del proceso educativo<sup>2</sup>

En una **primera consulta** se debe llevar a cabo:

- Aceptar que se trata de una enfermedad crónica pero que se puede controlar.
- El concepto de asma y de inflamación.
- Diferencias entre medicación de rescate y de mantenimiento.

- Técnica inhalatoria.
- Medidas generales de evitación.
- Reconocimiento de crisis.

En **consultas sucesivas**:

- Ampliar la información del paciente sobre el asma y la inflamación.
- Reforzar la información sobre el tratamiento antiinflamatorio, como actúa y por qué debe seguir utilizándolo aunque no tenga síntomas.
- Información sobre los posibles efectos secundarios de su tratamiento.
- Información sobre agentes desencadenantes y cómo evitarlos.
- Comprobación de la técnica inhalatoria<sup>3</sup>. El paciente debe traer siempre consigo la medicación y los dispositivos de inhalación que esté usando.
- Adiestramiento sobre cómo monitorizar su estado y cómo reconocer los empeoramientos, bien basándose en síntomas o bien en registros domiciliario del flujo espiratorio máximo (FEM)<sup>3</sup>.
- Enseñar el uso del medidor de FEM<sup>3</sup>.
- Comenzar a hacer ensayos de automanejo explicando cómo realizar cambios en la medicación de mantenimiento en función de empeoramientos y facilitando revisiones de control.

- Proporcionar la medicación (corticoides orales) y las instrucciones precisas sobre dosificación para usar en las exacerbaciones importantes<sup>4</sup>.

Las revisiones periódicas son imprescindibles para reforzar la información, ya que está demostrado que la información se pierde con el transcurso del tiempo.

Todo proceso educativo, una vez diseñado e implantado, precisa una evaluación y medir sus resultados. En el supuesto de que (en cualquiera de sus diferentes fases de implantación) no se consiga el objetivo establecido, se debe modificar de forma individualizada y consensuada con el paciente hasta conseguir el objetivo final: vivir con asma con una buena calidad de vida.

## INFORMACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO EN CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El objetivo de esta información es el manejo efectivo del tratamiento, que engloba no solo el uso de medicación, sino también el conjunto de actividades, hábitos y estilos de vida que se consideran adecuados para la situación de salud del paciente. El incremento de los conocimientos del paciente no lleva directamente a un aumento de la adhesión al régimen terapéutico, salvo que lo relacionemos con sus costumbres, estilo de vida, creencias, valores, expectativas, etc.

Un programa educativo diseñado para el paciente con asma le llevará al aprendizaje del uso de los dispositivos inhalatorios de forma correcta<sup>2</sup>. El paciente debe elegir su sistema de inhalación en consenso con su médico de Atención Primaria, el cual debe ser el más adecuado en función de su situación pulmonar, manejo y principio activo que se va a utilizar.

El paciente debe saber diferenciar entre fármaco rescatador de síntomas y fármaco controlador de la enfermedad a largo plazo<sup>4</sup>. Debe conocer perfectamente los inhaladores que esté utilizando y distinguir cuál ha de usar en el momento de una crisis o empeoramiento, cuál puede aumentar de dosis o no y qué dosis máxima puede emplear<sup>4</sup>.

El paciente debe conocer cuándo acudir a urgencias. Se le debe enseñar a reconocer signos y síntomas de alarma, tales como<sup>4</sup>:

- Disnea de mínimo esfuerzo (con el habla).
- No responde a medicación con efecto rescate.
- Empeoramiento de los síntomas a pesar del uso correcto del tratamiento.
- Caída en el FEM a menos del 30 % (flujo máximo <150-200 l/min).
- Frecuencia respiratoria >35 rpm o frecuencia cardíaca >120 lpm.

Recientes estudios<sup>1</sup> realizados sobre comunicación han demostrado que aproximadamente el 40 % de los pacientes no se adhiere al tratamiento debido a una comunicación deficiente con los profesionales sanitarios.

En el paciente se debe evaluar la existencia de limitaciones funcionales (área funcional); si presenta alteraciones sensoriales, problemas de comprensión, nivel de estudios, etc. (área cognitiva-perceptual); si su asma le supone una alteración en su vida social o familiar (área de rol-relaciones) y qué nivel de conocimiento tiene sobre su enfermedad y si acepta su estado de salud (área de manejo de la salud).

En lo que corresponde al profesional que se dedica a la educación, debe tener un papel activo y establecer una comunicación bidireccional. Debe estar motivado y tener una preparación específica, no solo del asma, sino también de las distintas estrategias

educativas que le facilite los procesos de transmisión-adquisición de contenidos, sin olvidar que deben adaptarse a las características personales de cada paciente.

## CONSEJO ANTITABACO

Para lograr un buen el control del asma a largo plazo y evitar la aparición de complicaciones, es fundamental no fumar y no exponerse al humo del tabaco.

Las guías de práctica clínica y numerosos estudios descriptivos<sup>5</sup> indican que todo profesional sanitario debería preguntar y anotar la relación de los pacientes con el tabaco, **al menos una vez al año** (lo ideal sería llevar a cabo esta acción en cualquier consulta médica que el paciente realice) y preguntar a los pacientes fumadores si les gustaría dejar de fumar antes de ofrecerles ayuda.

El consejo sanitario para dejar de fumar sería una «información verbal breve y personalizada sobre los beneficios de dejar de fumar o los riesgos de seguir fumando, así como una propuesta cuyo objetivo principal es motivar para el cambio, ya sea de actitud o de conducta». Se define la motivación como el estado de disponibilidad o deseo de cambiar, que puede fluctuar de un momento a otro o de una situación a otra.

Este consejo tendría como objetivo que se identifique a toda persona fumadora que acuda a los servicios de salud, a fin de que reciba indicaciones (si así lo desea) para dejar de fumar y se le ofrezcan tratamientos con evidencia científica (recomendación grado A). Debería contar con las siguientes características:

- Firme-serio-actualizado, para que resulte convincente.

- Personalizado: en su lenguaje y centrado en las características del paciente.
- Breve: 2-3 minutos.
- Positivo: evitar culpabilizar y confrontaciones.
- Mostrar empatía: «No es fácil liberarse del tabaco, implica un esfuerzo personal, pero es posible y muchas personas lo consiguen cada día».
- Oportunista: relacionarlo con el motivo de consulta.

En un artículo, El U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>6</sup> sigue recomendando la estrategia de las **5 A** para las intervenciones de asesoramiento (averiguar, aconsejar, acordar, ayudar y asegurar), si se dispone de tiempo en la consulta; si no, al menos, se debe preguntar, aconsejar y derivar a algún recurso que proporcione ayuda para dejar de fumar (por ejemplo, material informativo):

- **Averiguar.** Preguntar sobre los factores y conductas de riesgo, así como sobre los aspectos que afectan a la elección o el cambio de conducta.
- **Aconsejar.** Dar consejos claros, específicos y personalizados, añadir información sobre los riesgos o beneficios personales.
- **Acordar.** Pactar conjuntamente los objetivos y los métodos más apropiados, basados en los intereses y en la capacidad de cambio del individuo.
- **Ayudar.** Ofrecer y emplear técnicas para ayudar a la persona a conseguir los objetivos pactados adquiriendo la confianza, las habilidades y el apoyo social y ambiental que favorece el cambio, indicando tratamientos farmacológicos cuando sean adecuados.
- **Asegurar.** Programar visitas de seguimiento (pueden ser presenciales o telefónicas) para apoyar o reforzar el plan terapéutico cuando sea preciso, incluida la derivación a unidades especializadas si estuviera indicado.

El artículo anteriormente citado expone algunas recomendaciones útiles para los sanitarios que realizan intervención en deshabitación tabáquica y centradas en el fumador adulto:

- Son efectivas tanto las intervenciones para el cambio de comportamiento como las farmacológicas; combinarlas es una buena opción.
- Para realizar un asesoramiento efectivo se debe incluir entrenamiento para resolver las dificultades que aparecen con el abandono del tabaco y apoyo social.
- Se deben ofrecer intervenciones conductuales eficaces, que pueden incluir apoyo/acompañamiento en el cambio de comportamiento, orientación, asesoramiento informático o telefónico y materiales de autoayuda. Tanto las intervenciones grupales como individuales para dejar de fumar son efectivas.
- Las intervenciones pueden variar en intensidad, contenido y formato. Existe una relación dosis/respuesta entre la intensidad de las intervenciones y el resultado obtenido. Las intervenciones deben ser realizadas por médicos, enfermeras, psicólogos, odontólogos y otros profesionales sanitarios (figura 1).

## ESTUDIOS DE ADHESIÓN EN ASMA

El término «adhesión», según la Organización Mundial de la Salud (OMS), significa el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional sanitario. Requiere el acuerdo del paciente y que participe activamente en su propio cuidado. Conlleva una buena comunicación entre paciente y profesional de la salud para conseguir una eficaz práctica clínica. La prevalencia de la adhesión terapéutica (AT) a la medicación inhalada en el asma es difícil de establecer y cuantificar, aunque presen-

ta una implicación mayor en el asma grave. Fluctúa entre el 30 y el 70 % como resultado de utilizar diferentes terminologías de adhesión y diversos métodos de estimación<sup>7</sup>.

Los factores que intervienen en una inadecuada AT son múltiples y complejos y tienen que ver con el paciente, la enfermedad, el propio tratamiento o esquema terapéutico y la relación médico-paciente.

## Prevalencia

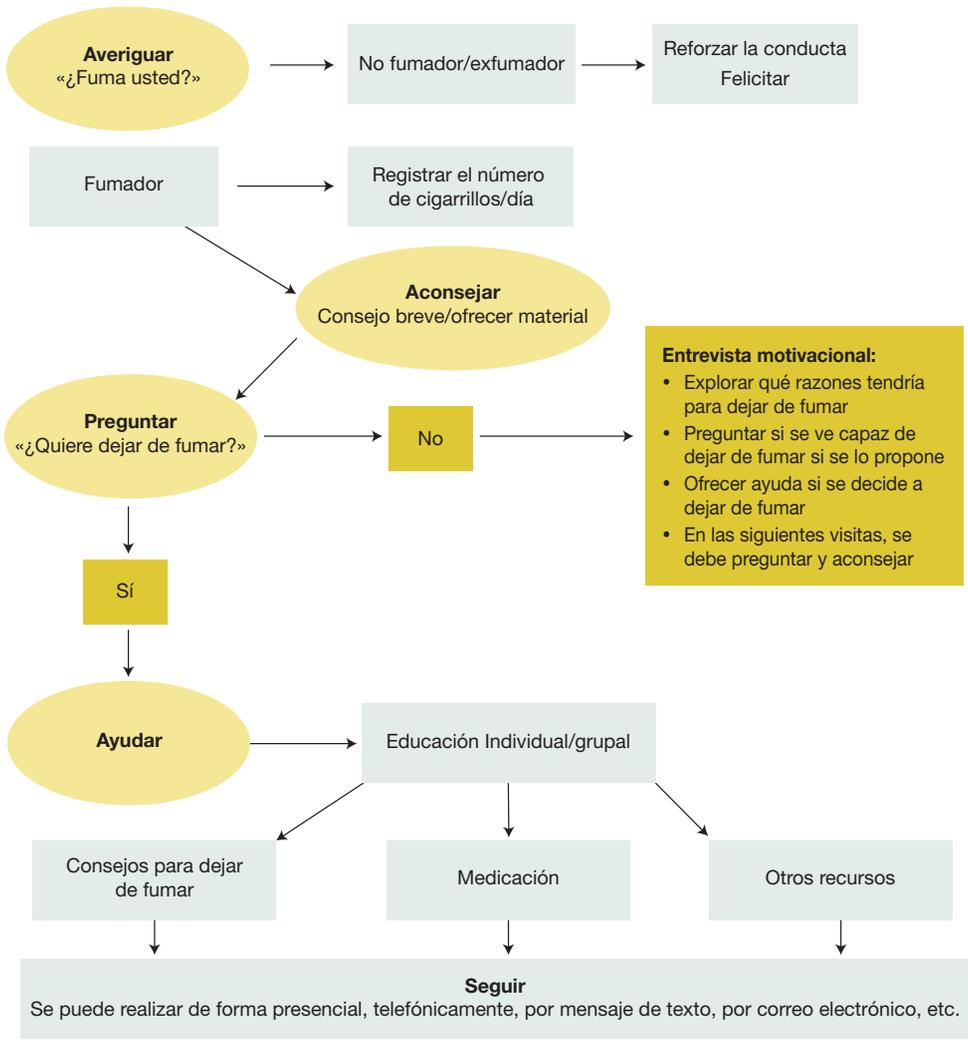
Son múltiples los estudios que han intentado medir la AT en el asma. En su mayoría presentan una gran heterogeneidad metodológica, definiciones diferentes de adhesión y métodos diferentes de medición. En la tabla 1 se presentan los diferentes estudios sobre el nivel de adhesión a corticoides inhalados en adultos con asma<sup>8</sup>.

## Fases de la adhesión

Con la finalidad de homogeneizar la terminología utilizada, para poder realizar una mejor valoración de la AT, Vrijens et al.<sup>9</sup> definen las siguientes fases:

- **Iniciación.** Es cuando el paciente toma la primera dosis de la medicación prescrita. Pueden influir la negación del diagnóstico, una falta de confianza en el profesional de la salud, miedo al medicamento o difícil acceso a la medicación, así como la edad (jóvenes), el sexo (mujeres) o la raza (afroamericanos).
- **Implementación.** Es el grado en que el paciente toma la dosis en el tiempo y la pauta prescritas, desde la iniciación hasta la última dosis. Pueden influir la habilidad para crear nuevos hábitos e introducirlos en su rutina o también sus características individuales: factores del estilo de vida, actitudes, creencias y destreza.

**Figura 1. Pasos que se deben dar para dar un consejo breve sobre el consumo de tabaco en Atención Primaria.**



- Persistencia.** Es el tiempo que va desde el inicio hasta la discontinuación del tratamiento. Pueden influir la habilidad para manejar el dispositivo prescrito, la capacidad para integrar la medicación inhalada con el resto del tratamiento habitual y la confianza o el temor de utilizar el dispositivo en público.

### Factores que influyen en la adhesión

Los factores que influyen en una inadecuada AT son múltiples y complejos. Se relacionan con:

- El paciente:**
  - Características personales y demográficas.

**Tabla 1. Estudios en adultos con asma sobre el nivel de adhesión a corticoides inhalados.**

Estudio	Población	Promedio de adhesión (%)	Otros hallazgos
Williams et al.	1064	46	La escasa adhesión se asoció a la edad joven, la raza afroamericana y el asma leve
Williams et al.	298	26	La adhesión mejora con el tiempo y después de una exacerbación
Murphy et al.	115		La adhesión con nivel $\geq 80$ % se encontró en el 65 % de los sujetos. La adhesión fue mejor en los tratamientos fijos de combinación en un solo dispositivo de CI-LABA que en la prescripción por separado
Gamble et al.	182		La adhesión con un punto de corte en el 50 % se encontró en el 35 % de los sujetos, con un 12 % que continuaba declarando una buena adhesión dentro de la evidencia de escaso cumplimiento terapéutico
Bender et al.	5504	22	La mayor adhesión observada fue del 26 %, y tan solo el 8,8 % de los sujetos persistía con CI al cabo de 1 año
Hwang et al.	108		La adhesión fue del 75 % en el 23 % de los sujetos
Ulrik et al.	509		Un 67 % de los sujetos fue cumplidor con los CI, aunque el 86 % se prescribió según la gravedad del asma. El 68 % cambió la dosis de CI sin contactar con su médico de Atención Primaria
Apter et al.	50	63	La escasa adhesión se asoció a una comunicación deficiente con el cuidador sanitario y un menor nivel educacional

CI: corticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.

- Estado socioeconómico.
- Empleo.
- Nivel educacional.
- Raza.
- Religión.
- Edad.
- La enfermedad:
  - Ansiedad.
  - Depresión.
  - Labilidad emocional.

- La relación médico-paciente.
- El propio tratamiento.

Son múltiples los estudios realizados al respecto, pero su heterogeneidad dificulta identificar con claridad qué factores son los más relevantes. En una revisión sistemática que analiza durante 15 años (2000-2015) los determinantes en el tratamiento inhalado en pacientes asmáti-

cos adultos, centrados en su mayoría en la fase de implementación (según Vrijens et al.<sup>9</sup>), se concluye que el factor con mayor fuerza de asociación a una adecuada adhesión se corresponde con que los pacientes crean firmemente en la necesidad de tratamiento<sup>10</sup>.

### Métodos para medir la adhesión

Actualmente, hay varios métodos para realizar una detección y medición de la AT. Sin embargo, al tratarse de un aspecto complejo y multifactorial que requiere colaboración y participación activa del paciente, ninguno de los procedimientos disponibles es ideal. Aunque las herramientas son diversas, la mayoría no cumple de una manera perfecta, por lo que probablemente lo mejor sería la utilización combinada.

Los métodos para medir la AT pueden dividirse en directos e indirectos.

#### Métodos directos

Son objetivos, específicos, exactos, fiables, caros, complejos y limitados. Útiles en ensayos clínicos. Son perfectos para valorar el cumplimiento, pero pueden sobreestimar y resultar incómodos e invasivos:

- **Niveles de fármacos.** Los niveles séricos de cortisol y prednisolona pueden identificar si la medicación se toma regularmente.
- **Dispositivos electrónicos.** Son instrumentos que pueden adaptarse a los inhaladores y permiten saber el número de dosis suministradas y la fecha y hora de su aplicación. Algunos pueden proporcionar mensajes de recuerdo sobre la técnica inhalatoria o la toma de medi-

cación. Se consideran el patrón de oro para medir de manera objetiva la fase de iniciación y de implementación del tratamiento. Pero no están disponibles para gran variedad de dispositivos inhalados existentes. En la actualidad su uso se reserva para pacientes con asma grave con gran consumo de recursos del sistema sanitario<sup>11</sup>.

- **Educación y planes educativos.** Forman una parte integral del tratamiento de la enfermedad. Proporcionan al paciente las habilidades y los conocimientos necesarios para mejorar la AT. Aunque sus resultados son homogéneos, los planes educativos estructurados con un plan de acción por escrito han mostrado su eficacia al producir un incremento en la adhesión. Deben ser individualizados y realizarse revisiones de forma repetida, ya que se ha constatado que la mejoría del cumplimiento disminuye con el tiempo<sup>12</sup>.
- **Herramientas de gestión basadas en internet.** Son herramientas creadas en la web que pueden involucrar planes educativos, planes de autocuidados, hojas de recogida de datos clínicos, etc. Hay resultados variables en relación con una mejoría en síntomas, exacerbaciones y calidad de vida<sup>13</sup>.
- **Intervenciones multicomponente.** En una revisión sistemática realizada sobre las intervenciones para mejorar la AT en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han identificado cinco que han resultado efectivas: breve intervención educativa, comprobación y seguimiento de la adhesión, intervenciones multicomponente, educación en farmacias y entrevistas motivacionales. De todas ellas, las intervenciones multicomponente (educación, plan de acción por escrito, visita domiciliaria y recuerdos telefónicos) son las más eficaces<sup>14</sup>.

## Métodos indirectos

Son sencillos y baratos. No son objetivos. Identifican, principalmente, a una parte de los incumplidores:

- **Cuestionarios autorreferidos.** Son fáciles de usar y demandan poco tiempo. Sobrestiman la AT en comparación con los métodos objetivos. Todos ellos, excepto el test de adhesión a los inhaladores (TAI), están diseñados o se extrapolan de otras enfermedades, lo que limita en cierta manera su utilidad en la práctica clínica habitual. El TAI identifica la inadecuada adhesión, su graduación, y permite valorar el tipo de incumplimiento<sup>15</sup>.
- **Bases de datos farmacéuticas.** Permiten calcular la adhesión comparando la prescripción realizada a través de la receta electrónica con la medicación dispensada en las farmacias en un tiempo determinado. Se consideran el patrón de oro para la medición de la fase de persistencia. Su principal inconveniente es que no garantizan que el sujeto tome o inhale la medicación<sup>16</sup>.

## Conclusiones

- No existe ningún procedimiento de medición de adhesión ideal o sin limitaciones, por lo que, probablemente, lo mejor sería la utilización combinada de los métodos disponibles.
- El factor con mayor fuerza de asociación a una adecuada adhesión se corresponde con que los pacientes crean firmemente en la necesidad de tratamiento.
- Es necesario en la AT estandarizar definiciones, métodos diagnósticos y aspectos metodológicos con el objetivo de poder valorar adecuadamente las acciones que se deben implementar.
- En nuestra práctica clínica habitual es necesario reconocer, cuantificar y seguir

la evolución en el tiempo de la AT y centralizar los esfuerzos en intervenciones multidisciplinarias individualizadas que eliminen las barreras en la AT.

## MEDIDAS DE EVITACIÓN GENERALES Y ESPECÍFICAS

Conocer los factores capaces de condicionar un mal control del asma o desencadenar una crisis en cada uno de nuestros pacientes podría facilitar la creación de un plan integral de tratamiento que incluyese medidas para evitar estos desencadenantes y así reducir sus efectos. Las infecciones respiratorias (sobre todo en niños pequeños), el humo de tabaco, la polución, los cambios bruscos de temperatura, las emociones, etc., se podrían incluir dentro de estos desencadenantes<sup>17-19</sup>.

Además, hay que tener en cuenta la presencia habitual de alérgenos en el ambiente, relacionados con enfermedades respiratorias mediadas por inmunoglobulina E<sup>20</sup>, capaces de sensibilizar y provocar crisis de asma en individuos atópicos, genéticamente predisuestos. Entre los neumoalérgenos más comunes se incluyen los presentes en epitelios de animales domésticos, ácaros del polvo, cucarachas, pólenes y hongos<sup>21,22</sup>. Confirmarlo mediante test cutáneos o serológicos para inmunoglobulina E específica podría ser útil a la hora de tomar medidas de control específicas en pacientes sintomáticos con respuesta alérgica documentada.

Las medidas de evitación implican cambios en el estilo de vida, lo cual puede resultar complicado de abordar en consulta y de aceptar por los pacientes o sus familiares; lo deseable sería hacer recomendaciones muy concretas y consensuadas, para así evitar crear confusión o desánimo entre los implicados<sup>23</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, diferentes estudios, revisiones, guías de consenso, etc., analizan una serie de medidas encaminadas a lograr un mejor control del paciente asmático. En líneas generales, el grado de evidencia de cada una de las medidas analizadas es bajo y sujeto a controversias; pese a ello, la toma de medidas de evitación podría contribuir a un mejor control de algunos de nuestros pacientes y debería tenerse en cuenta<sup>4,24-26</sup>. A continuación, describimos algunas de ellas, de acuerdo con los siguientes niveles de evidencia:

- A: la evidencia proviene de un buen número de estudios aleatorizados controlados o metanálisis, bien diseñados y con resultados consistentes.
- B: la evidencia proviene de un número limitado de estudios, controlados aleatorizados o metanálisis, o con resultados inconsistentes.
- C: estudios no aleatorizados, no controlados o estudios observacionales.
- D: panel de consenso de expertos, basados en la experiencia clínica y literatura que no cumple los criterios antes mencionados.

## Medidas de evitación generales

### Exposición al humo de tabaco

Los asmáticos fumadores tienen más síntomas, más visitas a urgencias, más hospitalizaciones, deterioro acelerado de la función pulmonar y peor respuesta a los glucocorticoides inhalados o sistémicos. Los niños expuestos tienen más riesgo de desarrollar asma, más grave y con mayor número de exacerbaciones (grado de evidencia A)<sup>19,27,28</sup>. Todo paciente asmático y fumador debería recibir consejo antitabaco cada vez que visitase nuestra consulta, facilitándole el acceso a programas especifi-

cos<sup>4,29,30</sup> y recomendándole evitar la exposición al humo de tabaco ambiental (grado de evidencia B). Del mismo modo, debemos advertir a padres y cuidadores de niños asmáticos que no fumen en su presencia ni permitan fumar en las habitaciones o vehículos que vayan a ser utilizados por los niños (grado de evidencia A)<sup>4</sup>.

### Actividad física

Evitar el sedentarismo, practicando ejercicio físico de forma regular, ha demostrado ampliamente sus beneficios cardiovasculares y en cuanto a la calidad de vida; esto es aplicable también a nuestros pacientes asmáticos, aunque no va a influir en la función pulmonar<sup>31</sup> (véase el capítulo 9).

### Medicamentos

No existe contraindicación para el uso de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos, salvo que haya una historia previa de reacción a dichos fármacos (grado de evidencia A) como en la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico<sup>32</sup> (véase el capítulo 9). El asma tampoco es contraindicación absoluta para el uso de  $\beta$ -bloqueantes, aunque sí debe tenerse una especial consideración de la relación beneficio/riesgo antes de su prescripción, realizándose bajo una estrecha supervisión médica<sup>4,33</sup>.

### Emociones

Situaciones de estrés y ansiedad, entre otras enfermedades mentales<sup>34,35</sup>, pueden llevar a un mal control del asma. Aunque no hay mucha evidencia al respecto, puede resultar beneficioso establecer metas y estrategias para manejar el estrés (grado de evidencia D)<sup>4</sup>.

## Condiciones climáticas-contaminación

Algunos estudios relacionan la contaminación ambiental con un peor control del asma y aparición de agudizaciones, aunque en menor grado que las infecciones respiratorias o exposición a alérgenos<sup>36,37</sup> (grado de evidencia D).

## Medidas de evitación específicas

Las estrategias únicas de evitación de alérgenos tienen un limitado o nulo beneficio. Parece más eficaz un enfoque más global, que abarque todos los posibles desencadenantes de asma dentro del domicilio, pero hay mucha incertidumbre sobre cuál (si es que hay alguno) es el más efectivo<sup>38,39</sup>. La evitación de alérgenos no se debe recomendar como una estrategia general en el asma (grado de evidencia A)<sup>4</sup>. Además, las estrategias para evitar alérgenos son complicadas y caras; tampoco hay métodos validados para identificar a aquellos que se van a beneficiar de estas (grado de evidencia D)<sup>4</sup>.

## Alergias alimentarias

Rara vez los alérgenos alimentarios se pueden aerosolizar en suficiente cantidad como para que pacientes sensibilizados desarrollen síntomas asmáticos (vapores, espráis, humos desprendidos al cocinar o procesar alimentos, etc.); lo más habitual es que los síntomas asmáticos aparezcan como parte de una anafilaxia inducida por el alimento<sup>19,40</sup>. Hay poca evidencia científica que relacione evitar la exposición a alérgenos alimentarios con una reducción de las agudizaciones asmáticas en pacientes con alergia alimentaria confirmada (grado de evidencia D)<sup>4</sup>.

## Alergia a ácaros del polvo doméstico

Los estudios disponibles en la actualidad no son consistentes como para estar seguros de que la utilización de medidas aisladas, tanto físicas (como las fundas de colchones, aspiradoras, filtros de aire, lavado de ropa o peluches) como químicas (uso de acaricidas), puedan reducir los niveles de alérgenos y su exposición lo suficiente como para conseguir un beneficio clínico (grado de evidencia B)<sup>4</sup>. La utilización de medidas combinadas sí parece tener algún efecto clínico; sin embargo, la heterogeneidad de estas y el escaso número de estudios impide tomar conclusiones definitivas<sup>38,39</sup>.

## Alergia a animales domésticos

Pequeñas partículas alérgicas están presentes en epitelios, saliva, orina, etc., de los animales domésticos, en especial de perros y gatos. Estas partículas se transportan en la ropa a colegios, guarderías, medios de transporte, hogares sin animales, etc., y pueden permanecer largos períodos de tiempo en el ambiente, de ahí la dificultad para controlar la exposición. No parece haber beneficio clínico claro para el asma con medidas como sacar las mascotas de casa (grado de evidencia B)<sup>4,40,41</sup> o utilizar filtros de aire<sup>4,38,42</sup> (grado de evidencia A).

## Cucarachas

La utilización de cebos en los hogares o cebos junto con la exterminación por profesionales tiene escaso o nulo beneficio clínico, respectivamente (grado de evidencia B)<sup>4</sup>, probablemente por la persistencia de alérgenos residuales<sup>43</sup>.

### Alergias ocupacionales (véase el capítulo 9)

Animales de granja o laboratorio, insectos, productos químicos, látex, harinas, cereales, etc., se han reconocido como causa de sensibilización y aparición de alergia ocupacional<sup>44</sup>.

### Hongos

No existen estudios controlados que documenten la eficacia de reducir la exposición a los hongos en un mejor control del asma<sup>39</sup>.

### Alergia a pólenes

Hoy en día se dispone de calendarios polínicos para todas las zonas del país, lo que va a permitir conocer los períodos de mayor riesgo para nuestros pacientes sensibilizados. Permanecer en el interior de los edificios, con ventanas y puertas cerradas en las épocas de mayor concentración de pólenes, así como la utilización de sistemas de aire acondicionado, puede reducir los niveles de exposición (grado de evidencia D)<sup>4</sup>.

## PLANES DE ACCIÓN Y AUTOCONTROL

### Introducción

Existen múltiples evidencias científicas<sup>45-50</sup> que han demostrado la utilidad de los programas educativos en asma en la reducción de la morbilidad y la mortalidad, las visitas a urgencias hospitalarias y a Atención Primaria y los ingresos hospitalarios por descompensación de la enfermedad, además de mejorar el grado de control y de

la calidad de vida<sup>51,52</sup>. También se ha constatado la reducción del coste sanitario<sup>47,53</sup> y un menor absentismo laboral<sup>51</sup>. De entre los factores que contribuyen a la mejoría de la calidad de vida, el control de síntomas y la educación en el control del asma son los dos únicos factores modificables, por lo que el esfuerzo debe ir encaminado a mejorar estos dos aspectos<sup>54</sup>.

Las guías de práctica clínica<sup>3,4</sup> también recomiendan la implementación de programas educativos en asma. Estos programas tienen como objetivo que los pacientes puedan adquirir conocimientos sobre qué es la enfermedad y su tratamiento, intervención en la deshabituación tabáquica, evitación de alérgenos, habilidades en el correcto uso de los inhaladores y adquirir conocimientos de cómo prevenir y manejar la enfermedad en crisis asmáticas. Los programas educativos deben ir acompañados de un entrenamiento regular de los profesionales sanitarios<sup>55</sup>, ser multidisciplinarios (incluyendo a pacientes, personal sanitario y organización)<sup>56,57</sup> y tener como objetivo una atención integral, coordinada y centrada en el paciente. El control del asma es mejor cuando, además de las intervenciones de educación sobre la enfermedad ya descritas, se incluye adiestramiento del paciente con un plan de acción escrito<sup>45-48</sup> para el automanejo de la enfermedad (grado de evidencia A).

### ¿En qué consiste un plan de acción?

Los planes de acción son un conjunto de instrucciones específicas en el que se tiene en cuenta la gravedad, el control del asma y el tratamiento basal que utiliza normalmente el paciente<sup>3</sup>. Es importante que el paciente reciba información escrita donde quede registrado el tratamiento que utiliza de manera habitual y qué debe

hacer en casos de empeoramiento de sus síntomas (cuándo debe incrementar el tratamiento de base o usar medicación de rescate, cuándo debe acudir al centro de Atención Primaria o a urgencias hospitalarias y qué hacer en caso de crisis graves). Esta información debe ser sencilla y debe explicarse con claridad al paciente asegurándose de que lo ha comprendido correctamente.

### Objetivos del plan de acción

El objetivo principal es que el paciente pueda realizar un autocontrol y manejo del asma que le ayude a detectar precozmente una descompensación de su patología y realizar cambios en el tratamiento o diversas acciones para intentar controlar este deterioro y conseguir una rápida remisión. En el plan de acción debe constar con claridad el tratamiento que utiliza de manera habitual el paciente cuando está estable y qué tratamientos y actuaciones debe hacer en caso de empeoramiento clínico. Es recomendable revisar el plan de acción de manera periódica juntamente con el paciente para realizar un correcto seguimiento de las recomendaciones.

### ¿CÓMO PUEDE MONITORIZAR EL PACIENTE SU ENFERMEDAD?

El autocontrol de la patología asmática por parte del paciente y la monitorización de su enfermedad permiten detectar precozmente el inicio de una exacerbación y así poder ajustar el tratamiento. Para monitorizar el grado de control del asma con el plan de acción, se puede utilizar solo el **registro de síntomas** y su frecuencia o también el **registro domiciliario diario del FEM**, según las preferencias de los pacientes y del médico<sup>3,4</sup> (figuras 2 y 3). Con frecuencia

se producen síntomas, tanto diurnos como nocturnos, y bajadas del FEM en los días previos a una exacerbación asmática.

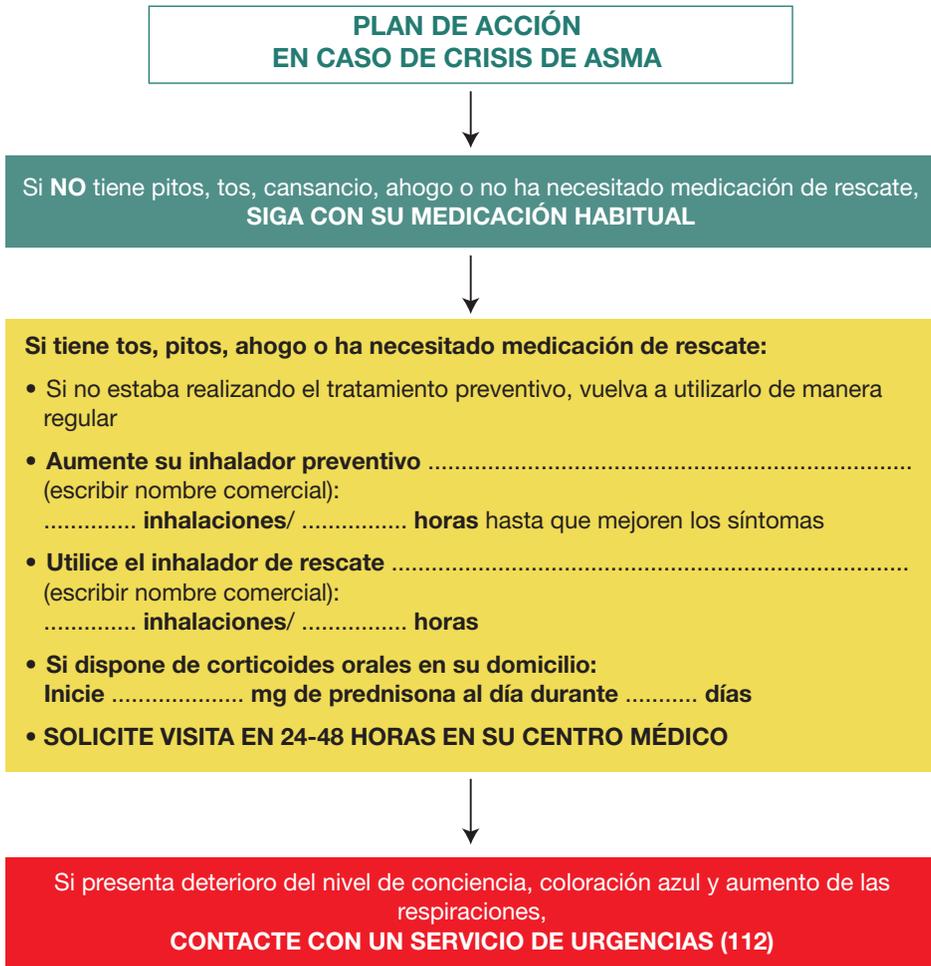
### Medición del flujo espiratorio máximo: utilidad en el autocontrol

El **FEM** es la velocidad máxima (litros/minuto) conseguida con una espiración máxima forzada. Tiene buena correlación con el volumen espirado en el primer segundo. La manera más habitual de medirlo es con un aparato pequeño y portátil, de uso relativamente sencillo, que es el medidor del **FEM** o *peak flow meter* (figura 4).

El medidor del FEM es un instrumento simple, pero a la vez constituye una de las herramientas más útiles y accesibles para la valoración de la función pulmonar en asmáticos, tanto para el profesional como para el paciente. Permite objetivar rápidamente la presencia de obstrucción bronquial en la consulta, en el trabajo o en el domicilio y, por tanto, ayuda a identificar los síntomas, adecuar el tratamiento y hacer planes de autocontrol. El **registro diario del FEM** es muy útil para el autocontrol del paciente y permite detectar deterioros asintomáticos para poder actuar de manera precoz, valorando la respuesta al tratamiento<sup>58</sup>, y la técnica de utilización es sencilla (tabla 2).

Para interpretar correctamente los valores del FEM, debemos tener en cuenta que existe una variabilidad fisiológica circadiana, que es inferior en la madrugada y las primeras horas de la mañana. Esta variabilidad suele ser inferior al 10 % en una persona no asmática. Los pacientes que presentan grandes variaciones en un mismo día son pacientes de riesgo y conviene que utilicen el medidor del FEM de manera regular. También permite detectar

Figura 2. Plan de acción por síntomas.

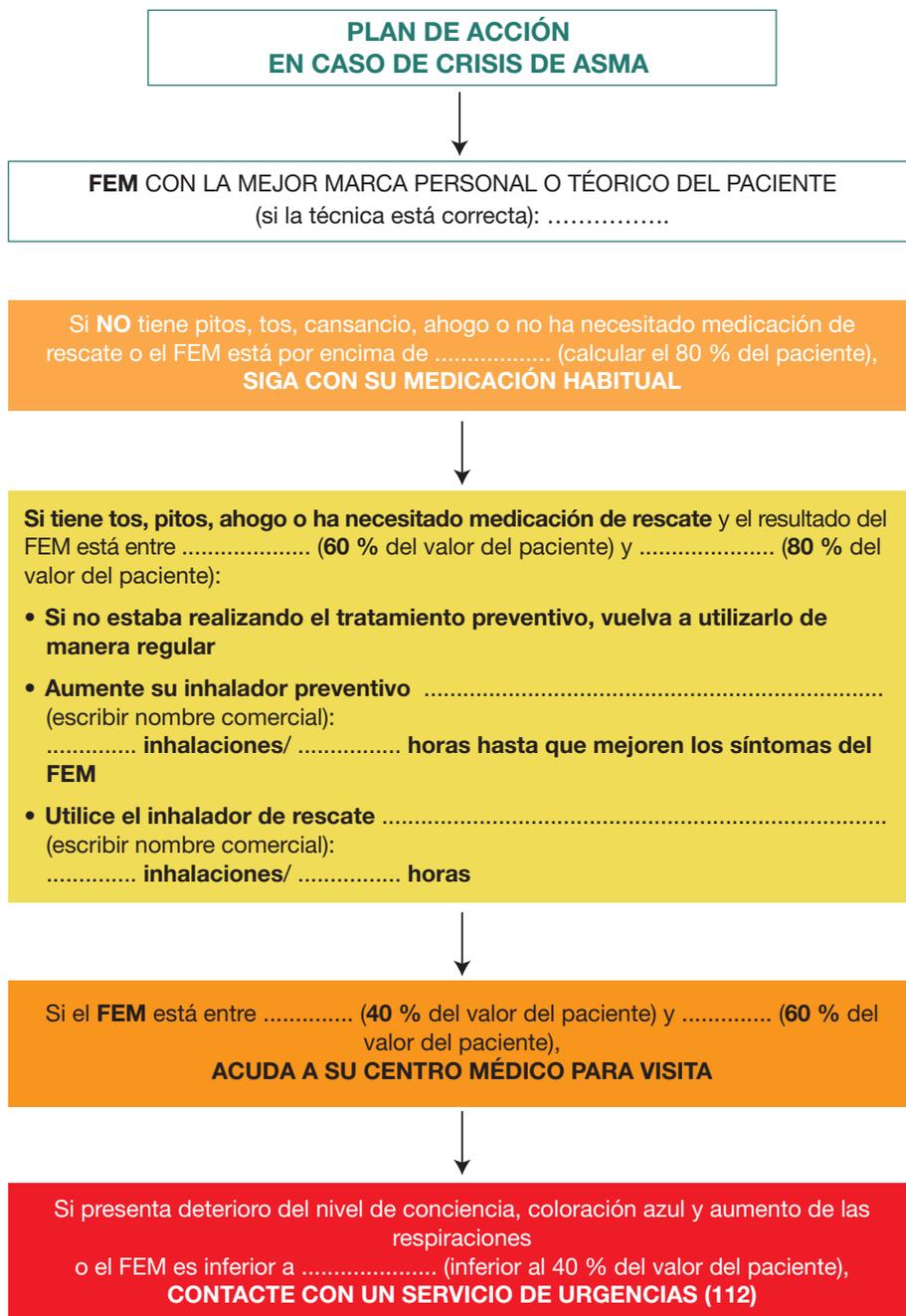


deterioros asintomáticos para poder actuar de manera precoz, valorando la respuesta al tratamiento. Es un método de control objetivo que permite cuantificar el grado de obstrucción y ayuda a interpretar los síntomas.

En las primeras etapas podemos utilizar tablas que muestran los valores teóricos de normalidad del FEM en relación con la edad, la altura y el sexo del paciente. Para

el seguimiento posterior es recomendable utilizar como valor de referencia el FEM que ha alcanzado el enfermo en su mejor situación física (su mejor marca personal). Es muy práctico registrar el porcentaje que se obtiene, en relación con el teórico o con la mejor marca personal. Se considera un buen control si los valores obtenidos son iguales o superiores al 80 % del valor teórico o mejor marca personal. Si el valor resultante es inferior al 80 %, hay que hacer

Figura 3. Plan de acción con un medidor del flujo espiratorio máximo (FEM).



más mediciones durante el día, ya que así el paciente podrá comprobar cómo evoluciona después de tomar la medicación. Conviene hacer dos mediciones al día, por la mañana y por la noche, y en momentos de sintomatología más intensa durante dos semanas para valorar la variabilidad, ya que si esta es superior al 20 % implica un mal control de la enfermedad<sup>58</sup>.

Para el cálculo de la variabilidad del FEM debemos registrar el FEM de la mañana y el de la noche y utilizar cualquiera de las dos fórmulas siguientes:

$$\frac{\text{FEM máximo} - \text{FEM mínimo} \times 100}{(\text{FEM máximo}) / 2}$$

$$\frac{\text{FEM máximo} - \text{FEM mínimo} \times 100}{(\text{FEM máximo})}$$

**Figura 4. Medidores del flujo espiratorio máximo.**



Además es importante anotar los valores obtenidos en una gráfica, la presencia de síntomas y si ha sido necesario o no aumentar la medicación de base o usar medicación inhalada de rescate (registro diario del FEM) (figura 5).

Cuando se añaden instrucciones para el paciente en el registro domiciliario del FEM lo denominamos plan de acción del asmático.

### Evidencia científica a favor

Estudios recientes y revisiones sistemáticas han demostrado que las intervenciones educativas cortas y repetidas en los pacientes con asma mejoran el grado de control del asma, disminuyen las exacerbaciones y las visitas a urgencias de Atención Primaria y hospitalarias, así como el absentismo laboral, y mejoran la calidad de vida del paciente<sup>45,49,51-54,59-64</sup>.

Estudios realizados únicamente en Atención Primaria<sup>64,65</sup> corroboran estos resultados y, además, se ha demostrado una reducción de la utilización de los antibióticos tras un año de seguimiento y una mejora en la AT<sup>47</sup>.

**Tabla 2. Técnica de utilización del medidor del flujo espiratorio máximo (FEM).**

- Hacer las mediciones del FEM siempre con el mismo medidor y siempre en la misma posición (de pie o sentado). No se necesitan pinzas nasales
- Se recomienda medir el FEM antes de inhalar los broncodilatadores
- El indicador debe estar a cero antes de soplar
- Se debe evitar poner los dedos sobre la ranura y coger correctamente el medidor
- Hay que realizar una inspiración máxima y ajustar bien los labios a la boquilla; es importante que no haya fugas
- No se debe toser ni obstruir con la lengua el orificio del medidor
- Es necesario soplar tan fuerte y rápido como se pueda, es decir, se debe hacer una espiración forzada, no más de 1-2 segundos
- Hay que registrar el resultado obtenido y volver a poner el indicador a cero
- Para cada medición se debe repetir la operación 3 veces con la técnica correcta y registrar

Figura 5. Gráfico de registro del flujo espiratorio máximo (FEM) con líneas de zonas.



Continúa

**Figura 5. Gráfico de registro del flujo espiratorio máximo (FEM) con líneas de zonas (continuación).**

Antes del BD														
Después del BD														
Síntomas														
Disnea	X													
Sibilancias	X		X											
Tos	X		X		X									
Opresión torácica								X						
Síntomas nocturnos		X												
Medicación														
Salbutamol	XX	XX	XX		XX	XX		X						
Budesonida					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BD: broncodilatador.

Asimismo, la educación grupal, con instrucciones generales por escrito, no individualizadas, ha demostrado ser efectiva a corto-medio plazo, objetivando mejoras en el grado de control y en la calidad de vida<sup>66-68</sup>. Las acciones educativas que únicamente facilitan información general o un plan de acción escrito aislado, por contra, no se han mostrado efectivas<sup>69</sup>.

En el asma acostumbran a ser frecuentes las exacerbaciones y constituyen un riesgo sobre la salud, por lo que se debe evaluar el riesgo futuro de estos episodios y promover la educación de los pacientes mediante el automanejo<sup>63,70</sup>. El empoderamiento de los pacientes es primordial para poder abordar dicha cuestión<sup>57</sup>. La detección temprana de las exacer-

baciones permite disminuir la duración o bien reducir la su gravedad. Se ha estimado que los síntomas y la reducción del FEM empeoran entre 5 y 10 días antes del inicio de las exacerbaciones<sup>71</sup>. Combinando estas dos variables se predice con mayor exactitud la exacerbación, aproximadamente unos 5 y 7 días, pudiendo disponer de un tiempo suficiente para realizar la intervención necesaria<sup>72</sup>. El uso de esta medida se puede considerar sobre todo en los pacientes poco sintomáticos.

Además, la educación y el plan de acción son canales de comunicación entre el médico y el paciente<sup>16</sup>; concretamente, este plan es una herramienta consensuada que mejora el autocontrol, aumenta la adhesión al tratamiento<sup>10,16</sup> y reduce la carga sanitaria

secundaria al asma, tanto individual como socialmente<sup>63,73,74</sup>.

El plan de acción se recomienda para todos los pacientes con asma persistente; aun así, es especialmente importante destinar el esfuerzo a los grupos de mayor riesgo: mayor gravedad de asma y antecedentes de exacerbaciones graves y mal control, así como a los que tienen rentas más bajas, coexistencia de múltiples comorbilidades y a los pacientes con mayor motivación frente a su enfermedad<sup>59,64,75</sup>.

Hasta el momento, según los estudios analizados, existen resultados dispares en cuanto a la efectividad en el manejo del asma con telemonitorización y uso de plataformas

digitales<sup>76-78</sup>, pero parece que pueden llegar a ser buenos instrumentos para fomentar el autocontrol a corto plazo<sup>79,80</sup>.

La educación en el autocontrol es una herramienta, además de la terapia farmacológica, que contribuye a una mejoría de la enfermedad, por lo que se convierte en un punto fundamental en el manejo del asma. Existe suficiente evidencia científica como para recomendar y educar periódicamente a los pacientes asmáticos en el autocontrol. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes son atendidos en Atención Primaria, las intervenciones educativas que incluyen planes de acción deben implementarse, especialmente y de manera rutinaria, en la práctica diaria de estas consultas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Naranjo IC, Ricaurte GP. La comunicación con los pacientes. *Invest Educ Enferm* 2016;24:94-8.
2. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adult with asthma *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD004107.
3. Plaza V (coord.). Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.4. Madrid: Luzán 5; 2019.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponible en: URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Último acceso: 18 de febrero de 2020.
5. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. *Addiction* 2012;107:1066-73.
6. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:608-21.
7. Price D, David-Wang A, Cho SH, Ho JC, Jeong JW, Liam CK, et al. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia. *J Asthma Allergy* 2015;8:93-103.
8. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455-68.
9. Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E, Van Boven JF, Eakin MN, Foster JM, et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:802-12.

10. Dima AL, Hernández G, Cunillera O, Ferrer M, De Bruin M; ASTRO-AB Group. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur Respir J* 2015;45:994-1018.
11. Weinstein AG. Asthma adherence management for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:123-8.
12. Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouitaa M, et al. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1566-74.
13. Ahmed S, Emst P, Bartlett SJ, Valois MF, Zaihra T, Paré G, et al. The effectiveness of web-based asthma self-management system, My Asthma Portal (MAP): a pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016;18:e313.
14. Braido F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Adherence to treatment and new technologies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:23-7.
15. Plaza V, Fernández Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, De Llano LP, et al.; TAI Study Group. Validation of the «Test of the Adherence to Inhalers» (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:142-52.
16. Pollard S, Bansback N, FitzGerald JM, Bryan S. The burden of nonadherence among adults with asthma: a role for shared decision-making. *Allergy* 2017;72:705-12.
17. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 2015;8:1-52.
18. Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, Celedón JC, Chapman MD, Chew GL, et al. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN workshop report: the indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:933-49.
19. Miller RL. Trigger control to enhance asthma management. UpToDate; 2018.
20. Salo PM, Wilkerson J, Rose KM, Cohn RD, Calatroni A, Mitchell HE, et al. Bedroom allergen exposures in US households. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1870-9. e14.
21. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ, et al. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:110.
22. Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J* 2013;42:935-45.
23. Eggleston PA, Bush RK, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology. Environmental allergen avoidance: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3 Suppl):S403-5.
24. Cipriani F, Calamelli E, Ricci G. Allergen avoidance in allergic asthma. *Front Pediatr* 2017;5:103.
25. Wilson JM; Platts-Mills TAE. Home environmental interventions for house dust mite. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1-7.
26. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):S50.
27. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2002;122:409-15
28. Ehrlich R, Jordaan E, Du Toit D, Potter P, Volmink J, Zwarenstein M, et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Asthma* 2001;38:239-51
29. Behbod B, Sharma M, Baxi R, Roseby R, Webster P. Family and carer smoking

- control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD001746.
30. Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;7:139-48.
  31. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD001116.
  32. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:407-13.
  33. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.
  34. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns* 2011;82:11-9.
  35. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002982.
  36. Nurmatov UB, Tagiyeva N, Semple S, Devereux G, Sheikh A. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2015;24:92-101.
  37. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: a bidirectional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:50-5.
  38. Leas BF, Danci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-69.
  39. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2019. Disponible en: URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf>. Último acceso: 18 de febrero de 2020.
  40. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
  41. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
  42. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:115-20.
  43. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:842-6.
  44. Cartier A, Bernstein DI. Occupational asthma: definitions, epidemiology, causes, and risk factors. UpToDate; 2019.
  45. Gibson P, Powell H, Wilson A, Abramson M, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001117.
  46. Bateman E, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen J, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:14378.
  47. Boulet LP, Boulay M, Gauthier G, Battisti L, Chabot V, Beauchesne M, et al. Benefits of an asthma education program

- provided at primary care sites on asthma outcomes. *Resp Med* 2015;109:9911000.
48. Crane M, Jenkins C, Goeman D, Douglass J. Inhaler device technique can be improved in older adults through tailored education: findings from a randomised controlled trial. *Prim Care Resp Med* 2014;14034.
  49. Pinnock H. Supported selfmanagement for asthma. *Breathe* 2015;11:99109.
  50. Patel M, Wheeler R. Physician-patient communication on cost and affordability in asthma care. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:153844.
  51. Morell F, Ojanguren I, Cordovilla R, Urrutia I, Agüero R, Guerra J, et al. Two short interventions to reduce health care requirements in asthma patients. A multicentre controlled study (ASTHMACAP II). *Med Clin (Barc)* 2014;142:34854.
  52. Pinnock H, Parke H, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, et al. Systematic metareview of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15:64.
  53. Pinnock H, Epiphaniou E, Pearce G, Parke H, Greenhalgh T, Sheikh A, et al. Implementing supported selfmanagement for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. *BMC Med* 2015;13:127.
  54. MartínezMoragón E, Palop M, De Diego A, Serra J, Pellicer C, Casán P, et al. Factors affecting quality of life of asthma patients in Spain: the importance of patient education. *Allergol Immunopathol* 2014;42:47684.
  55. Ignacio García J. Educación en el asma. ¿Qué hay de nuevo? *Rev Asma* 2017;2:1214.
  56. McCleary N, Andrews A, Morrow S, WienerOgilvie S, Fletcher M, Steed L, et al. Educating professionals to support selfmanagement in people with asthma or diabetes: protocol for a systematic review and scoping exercise. *BMJ Open* 2016;6:e011937.
  57. Capelastegui Saiz A. Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma. *Rev Asma* 2017;2:13540.
  58. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) Grup de malalties respiratòries de la CAMFIC. Educación Sanitaria en el asma semFYC. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: EdiDE; 2012.
  59. Larson A, Ward J, Ross L, Whyatt D, Weatherston M, Landau L. Impact of structured education and self management on rural asthma outcomes. *Aust Fam Phisician* 2010;39:141-4.
  60. Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil. *J Bras Pneumol* 2013;39:5328.
  61. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, Bridevaux PO, Burnand B. Chronic disease management programmes for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD007988.
  62. Plaza V, Peiró M, Torrejón M, Fletcher M, LópezViña A, Ignacio García JM, et al. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. *Eur Respir J* 2015;46:1298307.
  63. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidencebased review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
  64. Patel MR, Valerio MA, Sanders G, Thomas LJ, Clark NM. Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. *Chest* 2012;142:11439.
  65. Lamarca Fonell L. Paquete mínimo para el asma. Abordaje desde atención primaria. [Tesis doctoral.] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017.
  66. Cano Fuentes G, Dastis Bendala C, Morales Barroso I, Manzanares Torné ML, Fernández Gregorio A, Martín Romana L. Ensayo clínico aleatorio para evaluar la

- eficacia de una intervención educativa desarrollada en atención primaria sobre asmáticos adultos. *Aten Primaria* 2014;46:11739.
67. Kauppinen R, Viikka V, Hedman J, Sintonen H. Tenyear followup of early intensive selfmanagement guidance in newly diagnosed patients with asthma. *J Asthma* 2011;48:94551.
  68. Magar Y, Vervloet D, Steenhouwer F, Smaga S, Mechin H, Rocca Serra JP, et al. Assessment of a therapeutic education programme for asthma patients: «un souffle nouveau». *Patient Educ Couns* 2005;58:416.
  69. Gibson P, Powell H, Coughlan J, Wilson A, Hensley M, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001005.
  70. Reddel HK, Taylor D, Bateman E, Boulet L, Boushey H, Busse W, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:5999.
  71. Thamrin C, Zindel J, Nydegger R, Reddel HK, Chanez P, Wenzel S, et al. Predicting future risk of asthma exacerbations using individual conditional probabilities. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1494502.
  72. Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Early detection of asthma exacerbations by using action points in selfmanagement plans. *Eur Respir J* 2013;41:539.
  73. Guénette L, Breton M, Grégoire J, Jobin M, Bolduc Y, Boulet L, et al. Effectiveness of an asthma integrated care program on asthma control and adherence to inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2015;52:63845.
  74. Londoño AM, Schulz PJ. Influences of health literacy, judgment skills, and empowerment on asthma self-management practices. *Patient Educ Couns* 2015;98:90817.
  75. Federman AD, Wolf MS, Sofianou A, O’Conor R, Martynenko M, Halm E, et al. Asthma outcomes are poor among older adults with low health literacy. *J Asthma* 2014;51:1627.
  76. Kew K, Cates C. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011714.
  77. Morita PP, Yeung MS, Ferrone M, Taite AK, Madeley C, Stevens Lavigne A. A patientcentered mobile health system that supports asthma selfmanagement (breathe): design, development, and utilization. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e10956.
  78. Kuhn L, Reeves K, Taylor Y, Tapp H, McWilliams A, Gunter A, et al. Planning for Action: the Impact of an Asthma Action Plan Decision Support Tool Integrated into an Electronic Health Record (EHR) at a Large Health Care System. *J Am Board Fam Med* 2015;28:38293.
  79. Hui C, Walton R, Mckinstry B, Pinnock H. Time to change the paradigm? A mixed method study of the preferred and potential features of an asthma self-management app. *Health Informatics J* 2019;1460458219853381.
  80. Kosse RC, Bouvy ML, De Vries TW, Koster ES. Evaluation of a mobile health intervention to support asthma self-management and adherence in the pharmacy. *Int J Clin Pharm* 2019;41:452-9.

# Capítulo 13. Asma infantil

Coordinador: José Luis Martínez Carrasco

Autores: José Luis Martínez Carrasco,  
Juliana del Campo Doménech, Cristina Figueras  
López, Yolanda Martín Blázquez, Miguel Ángel Martín  
García, José Martín Ruano, Pere Josep Simonet Aineto

## DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y FENOTIPOS EN NIÑOS

### Definición

El asma infantil no es una enfermedad diferente al asma de los adultos y, por tanto, no precisa una definición diferente; pero sí presenta unas características particulares, responsables de que los niños tengan que enfrentarse a desafíos especiales.

Según la Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>1</sup>, el asma se define por la presencia de signos y síntomas respiratorios: sibilancias, disnea, molestias torácicas (como opresión, dolor mal definido) y tos, que varían en el tiempo y en intensidad. En los niños, dependiendo de la gravedad y frecuencia de los síntomas, puede interferir en sus juegos, en la práctica de deportes, la escuela y el sueño.

La identificación correcta y precoz de los niños con asma infantil es una de las principales tareas a las que se enfrenta el pediatra, necesaria para iniciar el tratamiento adecuado. El diagnóstico de asma es difícil en edades tempranas; resulta más sencillo en niños a partir de los 5 años.

Los grandes pilares para el correcto diagnóstico son:

- **Diagnóstico clínico.** El diagnóstico de asma es fundamentalmente clínico, y está basado en la presencia de episodios recurrentes de sibilancias (signo más característico), disnea, tos principalmente nocturna o al levantarse y opresión torácica, que se repiten con un patrón característico (exposición a desencadenantes) y varían en intensidad a lo largo del tiempo.
- En la historia clínica, dentro de los antecedentes personales y familiares, recogeremos datos sobre la edad de presentación, evolución, crecimiento y desarrollo, tratamientos recibidos, factores precipitantes o agravantes de la sintomatología, presencia de fumadores en el domicilio, síntomas de obstrucción bronquial (sibilancias, crepitantes, etc.) y los estigmas de atopia (xerosis, eccema, rino-rrea acuosa, saludo alérgico, pliegue de Dennie-Morgan, etc.).
- **Diagnóstico funcional.** Mediante la realización de una espirometría forzada (mayores de 5 años). La espirometría forzada es la prueba de elección para efectuar los estudios de función pulmonar y se debe completar siempre con una prueba broncodilatadora. Los prin-

principales parámetros para evaluar son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % ( $FEF_{25-75}$ ) de la FVC.

La relación entre estos parámetros pondrá de manifiesto la existencia o no de una alteración respiratoria y el patrón espirométrico predominante (obstructivo, restrictivo o mixto). Se puede completar el estudio con una prueba de provocación como es el ejercicio. Se consideran valores normales en niños:

- $FEV_1$ /FVC mayor del 80 %.
- $FEV_1$  y FVC iguales o superiores al 80 % de sus valores teóricos estandarizados.
- $FEF_{25-75}$  igual o superior al 65 % de su valor teórico estandarizado.
- Se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando existe un incremento del  $FEV_1$  sobre el valor basal previo mayor o igual al 12 % y 200 ml, o del 9 % del valor teórico o 200 ml.
- La prueba de provocación con el ejercicio se considera positiva cuando existe un descenso del 15 % en el  $FEV_1$ , o del 20 % en el  $FEV_{25-75}$ .

Otras pruebas funcionales más complejas que se pueden utilizar en casos especiales son la pletismografía pulmonar, la fracción espiratoria de óxido nítrico (para valorar la inflamación de las vías aéreas), etc.

- **Diagnóstico alergológico.** Para valorar la posibilidad de sensibilizaciones a múltiples alérgenos. Se realizan en la piel (*prick test*, pruebas intra o epicutáneas), en mucosas (pruebas de provocación nasal o conjuntival) o en suero con la determinación de inmunoglobulina E (IgE) e IgE específica frente a diversos alérgenos.
- **Diagnóstico diferencial y otros estudios complementarios.** Múltiples enfermedades (broncopulmonares, digestivas,

cardiovasculares, infecciosas, inmunológicas, etc.) pueden simular un asma. Para realizar el correcto diagnóstico diferencial con estos procesos se llevarán a cabo pruebas específicas que nos descarten o nos aseguren las diferentes enfermedades, como pruebas de imagen (radiología de senos, tórax o cavum), pruebas de valoración digestiva ante un posible reflujo gastroesofágico, ecografía cardíaca, test del sudor, tuberculina, etc.

## Clasificación

Existen diversas clasificaciones dependiendo de las distintas sociedades científicas y los consensos, tanto nacional como internacionalmente.

La clasificación ha de permitir facilitar las decisiones clínicas. Hay que diferenciar la valoración inicial, en el momento del diagnóstico, de la que se realiza una vez que el paciente está ya con tratamiento, que define el grado de control.

En esta guía se apuesta por la clasificación más utilizada en nuestro medio<sup>2</sup>, basada en la sintomatología y el estudio de la función pulmonar, que permite el abordaje del tratamiento de una manera sencilla.

Se clasifica en:

- **Asma episódica ocasional:**
  - Menos de 1 episodio cada 10-12 semanas.
  - Asintomático en las intercrisis.
  - Máximo 4-5 episodios al año.
  - Buena tolerancia al ejercicio.
  - Características funcionales:
    - Exploración funcional respiratoria normal en las intercrisis (flujo espiratorio máximo [FEM] o  $FEV_1$  >80 % del valor teórico).
    - Variabilidad del FEM <20 %.

- **Asma episódica frecuente:**
  - Menos de 1 episodio cada 5-6 semanas.
  - Asintomático en las intercrisis.
  - Máximo 6-8 episodios al año.
  - Presencia de sibilancias con los esfuerzos intensos.
  - Características funcionales:
    - Exploración funcional respiratoria normal en las intercrisis (FEM o  $FEV_1$  >80 % del valor teórico).
    - Variabilidad del FEM <20 %.
- **Asma persistente moderada:**
  - Más de 1 episodio cada 4-5 semanas.
  - Síntomas leves en las intercrisis.
  - Presencia de sibilancias con esfuerzos moderados.
  - Síntomas nocturnos menos de 2 veces por semana.
  - Necesidad de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de corta duración menos de 3 veces por semana.
  - Características funcionales:
    - Exploración funcional respiratoria en las intercrisis: FEM o  $FEV_1$  >70 % del valor teórico.
    - Variabilidad del FEM entre el 20 y el 30 %.
- **Asma persistente grave:**
  - Más de 1 episodio cada 4 semanas.
  - Síntomas moderados o graves en las intercrisis.
  - Presencia de sibilancias con esfuerzos mínimos.
  - Síntomas nocturnos más de 2 veces por semana.
  - Necesidad de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de corta duración más de 3 veces por semana.
  - Características funcionales:
    - Exploración funcional respiratoria en las intercrisis: FEM o  $FEV_1$  <70 % del valor teórico.
    - Variabilidad del FEM >30 %.

En menores de 6 años no es preciso valorar la función pulmonar a efectos de clasifica-

ción. En los lactantes las intercrisis se valoran por su repercusión en la actividad normal diaria (risa, llanto, juego y alimentación).

De todas formas, la clasificación del asma está en permanente revisión.

## Fenotipos

Más de la mitad de los niños presenta sibilancias durante el primer año de vida coincidiendo con las infecciones respiratorias. También se conoce que el 80 % de los niños asmáticos inicia los síntomas antes de los 5 años. Debido a la imposibilidad de practicar pruebas de función pulmonar en los niños pequeños, la consulta por sibilancias debe considerarse un equivalente del asma. Algunas infecciones virales (virus respiratorio sincitial y rinovirus) se han asociado a episodios recurrentes de sibilancias en niños. La atopia está presente en la mayoría de los niños con asma, y la sensibilización a alérgenos es uno de los principales factores para el desarrollo posterior de la enfermedad.

La pregunta que se intenta responder es la siguiente: de los niños que presentan sibilancias, ¿cuáles desarrollarán asma en el futuro?

Se han estudiado diversas cohortes de pacientes que permiten clasificar o valorar el pronóstico de estos niños<sup>3</sup>.

Basado sobre todo en el estudio de Tucson<sup>4,5</sup>, se proponen tres fenotipos de niños con sibilancias:

- **Niños con sibilancias precoces transitorias.** Es el grupo mayoritario de los niños que presentan sibilancias antes de los 3 años de edad. Las sibilancias son precoces y aparecen de forma transitoria hasta los 3 años. No tienen antece-

dentes familiares de asma o alergia. La función pulmonar puede estar disminuida y, habitualmente, son hijos de madres fumadoras.

- **Niños con sibilancias persistentes no atópicas.** Inician las sibilancias antes de los 3 años y continúan *a posteriori*, normalmente asociadas a infecciones víricas. Frecuentemente, el virus respiratorio sincitial es el desencadenante del episodio inicial. La mayoría de estos niños están libres de síntomas en la adolescencia.
- **Niños con sibilancias persistentes atópicas.** Presentan sibilancias por una alteración de la respuesta inmunitaria asociada a la sensibilización atópica a alérgenos. Se pueden dividir en dos subgrupos: los que inician las sibilancias de forma precoz, durante los 3 primeros años de vida, y los que las comienzan con más de 3 años. Los niños atópicos de inicio precoz suelen tener una función pulmonar más baja y unos niveles de IgE más altos a los 6-11 años, los cuales pueden ser factores de riesgo para desarrollar una enfermedad más grave y con tendencia a persistir en la adolescencia y la edad adulta.

## Herramientas predictivas para los niños con sibilancias

Se han estudiado diversos modelos predictivos o indicadores clínicos para ayudar al médico a identificar a aquellos niños que continuarán con sibilancias después de la infancia. Ninguna de estas herramientas clínicas se ha validado en poblaciones diferentes a las de los grupos de estudio<sup>3</sup>.

La más utilizada es el *Asthma Predictive Index* (API)<sup>6,7</sup>, que deriva de la cohorte de niños del Tucson Children's Respiratory Study (TCRS). Los criterios mayores son eccema diagnosticado por un médico y anteceden-

tes de asma en los padres. Los criterios menores son rinitis alérgica, sibilancias fuera de los resfriados y eosinofilia >4 %. Se considera que el índice de predicción de asma es positivo en un niño menor de 3 años si cumple un criterio mayor o dos menores y ha presentado más de tres episodios de sibilancias durante el año anterior.

La sensibilidad de este test es baja, pero tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que un API negativo identifica a los niños con baja probabilidad de padecer asma.

## TRATAMIENTO DE BASE Y DOSIFICACIÓN

El tratamiento de mantenimiento del asma se basa en tres pilares fundamentales:

- Educación del paciente y su familia junto con control medioambiental.
- Tratamiento farmacológico, al que nos referiremos en este apartado.
- Inmunoterapia.

El tratamiento farmacológico que se ha de utilizar, su dosis y el sistema de inhalación dependen de la gravedad sintomática del niño, su edad y de las preferencias tanto de este como de los padres. Siempre se debe tener presente que el sistema en el que se administra la medicación inhalada debe ser adecuado para la edad.

Una vez que se ha alcanzado una buena respuesta durante al menos tres meses, determinada por la evaluación de los síntomas o cuestionarios clínicos, se deben bajar las dosis de corticoides inhalados (CI) a las mínimas posibles que nos permitan un buen control.

En los lactantes hay muchos episodios de sibilancias que son secundarios a las infecciones virales, y muchos de ellos dejan de

tener síntomas en los primeros meses de vida, independientemente del tratamiento de mantenimiento que se haya instaurado. En estas edades es muy difícil basar con seguridad los criterios de tratamiento, por lo que muchas veces habrá que interrumpirlo o variarlo si no es efectivo<sup>8</sup>.

De modo general, se describen las opciones más ampliamente aceptadas desde los estadios más leves hasta los más graves.

### Niños de 6 a 11 años<sup>1</sup>

- **Paso 1:** se deben emplear CI junto con los  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA), y no solo estos últimos, cuando se necesite medicación. Otra opción es el uso continuo de CI junto con SABA a demanda.
- **Paso 2:** la opción preferida es el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de CI. También, aunque menos efectivo, se puede utilizar un tratamiento diario con antagonistas de los receptores de los leucotrienos o añadir un CI en dosis baja cada vez que se emplea un SABA.

- **Paso 3:** una vez valoradas la técnica inhalatoria y la adherencia, y tratados los posibles factores de riesgo modificables, las opciones preferidas son incrementar a una dosis media los CI o una asociación de dosis bajas de CI con un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada.
- **Paso 4:** si el asma no está bien controlada con dosis medias de CI, se recomienda buscar atención especializada. Se puede añadir tiotropio (sistema inhalador de vapor suave), con lo que se logra una modesta mejoría de la función pulmonar y una reducción de las exacerbaciones.
- **Paso 5:** se pueden añadir dosis bajas de corticoides sistémicos, considerando sus efectos secundarios. Se puede usar omalizumab (anti-IgE) en niños  $\geq 6$  años con asma alérgica moderada o grave y, dependiendo del fenotipo, antiinterleucina 5, como mepolizumab.

### Niños de más de 3 años<sup>9</sup> (tabla 1)

El tratamiento inicial se basa la clasificación del asma por su gravedad. Posteriormente

**Tabla 1. Tratamiento de mantenimiento del niño de más de 3 años.**

Tratamiento de mantenimiento	Tipo de asma			
	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Elección	No precisa o GCI en dosis bajas	GCI en dosis medias o GCI en dosis bajas + LABA	GCI en dosis medias + LABA	GCI en dosis altas + LABA
Alternativa	No precisa o ARLT	GCI en dosis bajas + ARLT	GCI en dosis media + ARLT	Si no se controla, se debe añadir ARLT, teofilina o tiotropio Omalizumab, mepolizumab o GC orales

Modificado de GEMA4.4<sup>9</sup> y Consenso sobre Tratamiento del Asma en Pediatría<sup>10</sup>.

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; GC: glucocorticoides; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada.

te, se realizarán modificaciones de forma escalonada, aumentando el tratamiento en función del grado de control de los síntomas y de la valoración del riesgo futuro.

cámara espaciadora<sup>11</sup>. Los nebulizadores quedan restringidos a casos especiales. La tabla 3 muestra las preferencias del sistema de inhalación según la edad.

## Niños de menos de 3 años<sup>10</sup>

Véase la tabla 2.

## Dosificación del tratamiento de base en el asma infantil

Las tablas 4-6 se organizan por grupos de medicación con la dosificación.

## SISTEMAS DE INHALACIÓN

Los dispositivos de polvo seco se recomiendan a partir de los 5-6 años de edad. Los inhaladores presurizados deben utilizarse siempre durante la infancia con una

Una vez iniciado el tratamiento valoraremos en 1-3 meses el grado de control de los síntomas, usando los cuestionarios clínicos de control del asma en niños (CAN) o el *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT).

**Tabla 2. Tratamiento de mantenimiento del niño de menos de 3 años.**

Tratamiento de mantenimiento	Tipo de asma			
	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Elección	No precisa o GCI en dosis bajas	No precisa o GCI en dosis bajas	GCI en dosis medias	GCI en dosis altas + ARLT
Alternativa	No precisa o ARLT	ARLT	GCI en dosis bajas + ARLT GCI en dosis medias + ARLT	Si no se controla, se debe añadir LABA o GC orales

Modificado de GEMA 4.4<sup>9</sup> y Consenso sobre Tratamiento del Asma en Pediatría<sup>10</sup>.

ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; GC: glucocorticoides; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada.

**Tabla 3. Sistemas de inhalación en niños<sup>12</sup>.**

	Elección	Alternativa
<4 años	Inhalador presurizado con cámara y mascarilla facial	Nebulizador con mascarilla facial
4-6 años	Inhalador presurizado con cámara espaciadora con boquilla	Inhalador presurizado con cámara y mascarilla facial Nebulizador con mascarilla facial
>6 años	Inhalador de polvo seco Inhalador presurizado con cámara espaciadora con boquilla	Nebulizador con boquilla Inhalador presurizado activado por inspiración

**Tabla 4. Dosificación en niños mayores de 3 años según el tipo de asma.**

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
GCI ± LABA*	No precisan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonida (100 µg/12 h) o fluticasona p. (50 µg/12 h)</li> <li>- En mayores de 12 años: budesonida (100-200 µg/12 h) o fluticasona p. (50-125 µg/12 h)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonida (200-400 µg/12 h) o fluticasona p. (100-250 µg/12 h)</li> <li>- En mayores de 6 años: budesonida (100-200 µg) + formoterol (4,5 µg/12 h)</li> <li>- En mayores de 4 años: fluticasona p. (50-100 µg) + salmeterol (50 µg/12 h)</li> <li>- En mayores de 12 años: fluticasona p. (92-184 µg) + vilanterol (25 µg/24 h)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En mayores de 6 años: budesonida (200-400 µg) + formoterol (4,5-9 µg/12 h)**</li> <li>- En mayores de 4 años: fluticasona p. (100-250 µg) + salmeterol (50 µg/12 h)</li> <li>- En mayores de 12 años: fluticasona p. (92-184 µg) + vilanterol (25 µg/24 h)</li> </ul>
Antileucotrienos (montelukast)	No precisan	<p><i>Alternativa (aunque son menos efectivos):</i> montelukast</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;5 años: 4 mg/24 h</li> <li>- &gt;5 años: 5 mg/24 h</li> </ul>	<p><b>Alternativa: añadir</b> montelukast a budesonida (100 µg/12 h) o fluticasona p. (50 µg/12 h)</p> <p>Montelukast</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;5 años: 4 mg/24 h</li> <li>- &gt;5 años: 5 mg/24 h</li> </ul>	<p><b>Alternativa: añadir</b> montelukast a budesonida (200-400 µg/12 h) o fluticasona p. (100-250 µg/12 h)</p> <p>Montelukast</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;5 años: 4 mg/24 h</li> <li>- &gt;5 años: 5 mg/24 h</li> </ul>
Otros tratamientos	No precisan	No precisan	No precisan	<p>En caso de falta de control con dosis altas de GCI, se debe añadir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropio (5 µg/24 h)</li> <li>- Teofilina</li> <li>- Corticoides v.o.</li> <li>- Anticuerpos monoclonales anti-inmunoglobulina E (omalizumab y mepolizumab)</li> </ul>

Modificado de Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil<sup>13</sup>.

\* Se han de utilizar siempre asociados a un corticoide, en un único dispositivo.

\*\* En pacientes en tratamiento con formoterol/budesonida en un solo inhalador, puede considerarse el uso de esta combinación tanto en el tratamiento de mantenimiento como en el de rescate (estrategia SMART).

GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada; p.: propionato.

**Tabla 5. Dosificación en niños menores de 3 años según el tipo de asma.**

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
GCI ± LABA*	No precisan	Budesonida (100 µg/12 h) o fluticasona p. (50 µg/12 h)	Budesonida (200-400 µg/12 h) o fluticasona p. (100-250 µg/12 h)	- Budesonida (200-400 µg) o fluticasona p. (100-250 µg)
Antileucotrienos (montelukast)	No precisan	<i>Alternativa (aunque menos efectivo):</i> montelukast (4 mg/24 h)	<i>Alternativa: se debe añadir</i> montelukast (4 mg/24 h) a budesonida (100 µg/12 h) o fluticasona p. (50 µg/12 h)	<b>Se debe añadir</b> montelukast (4 mg/24 h) a budesonida (200-400 µg/12 h) o fluticasona p. (100-250 µg/12 h)
Otros tratamientos	No precisan	No precisan	No precisan	En caso de falta de control con dosis altas de GCI, se debe añadir: - LABA - Corticoides v.o.

Modificado de Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil<sup>13</sup>.

\* Se han de utilizar **siempre** asociados a un corticoide, en un único dispositivo.

GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada; p.: propionato.

**Tabla 6. Dosis de corticoides inhalados en niños de 6-11 años.**

Corticoides inhalados	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	100-200 µg/día	200-400 µg/día	>400 µg/día (máximo 800 µg/día)
Fluticasona propionato	50-100 µg/día	100-250 µg/día	>250 µg/día (máximo 500 µg/día)

Modificado de Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>1</sup>.

Según su resultado, se harán las modificaciones necesarias.

## ASMA INFANTIL: CRISIS ASMÁTICA

### Definición

Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o suba-

gudos que se caracterizan por el aumento de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica), se acompañan de una disminución del flujo espiratorio y requieren modificaciones en el tratamiento<sup>13,14</sup>. Precisan un diagnóstico precoz y un tratamiento inmediato, debido a su potencial riesgo vital, de ahí la importancia de la correcta educación de los pacientes y sus familiares para reconocer precozmente los

síntomas y signos de gravedad y manejar correctamente los diferentes fármacos y sistemas de inhalación.

### Valoración de la gravedad de la crisis asmática

Ante una crisis asmática, el primer paso es establecer su gravedad. La valoración inicial se basa en patrones clínicos y debe ser rápida y estructurada<sup>1,9</sup>.

Se comienza con una breve anamnesis en la que al menos se deben recoger los siguientes elementos:

- Tiempo de evolución.
- Tratamiento habitual.
- Tratamiento previo administrado (en el domicilio u otro nivel asistencial) para solucionar esta crisis.
- Factores desencadenantes y enfermedades asociadas.
- Factores de riesgo previos para crisis graves: visitas a urgencias, ingresos hospitalarios (especialmente en unida-

des de Cuidados Intensivos Pediátricos), episodios rápidamente progresivos, historia de alergia alimentaria, uso de corticoides orales repetidos y necesidad previa de ventilación mecánica.

El segundo paso es realizar una exploración física y valorar la saturación de oxígeno:

- Signos vitales (frecuencia respiratoria y cardíaca) y pulsioximetría.
- Triángulo de evaluación pediátrica y valoración del nivel de conciencia, ansiedad y agitación.
- Valoración de la dificultad respiratoria: entrada de aire, uso de musculatura accesoria, sibilancias, etc.

Existen diferentes escalas validadas que evalúan la gravedad de la crisis asmática. Por su facilidad y correlación con la clínica, una de las más utilizadas es la *Pulmonary Score* (PS)<sup>15</sup>, aplicable a todas las edades (tabla 7); al completarla con la medición de la saturación de oxígeno, se obtendrá una valoración de la gravedad global del episodio (tabla 8).

**Tabla 7. *Pulmonary Score* para la valoración clínica de la crisis de asma en niños<sup>15</sup>.**

Puntuación*	Frecuencia respiratoria (rpm) en niños <6 años	Frecuencia respiratoria (rpm) en niños >6 años	Sibilancias	Uso de músculos accesorios***
0	<30	<20	No	No
1	31-45	21-35	Espiración final (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	>60	>50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

\* Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo: 0, máximo: 9). Crisis leve: 0-3 puntos; moderada: 4-6 puntos; grave: 7-9 puntos.

\*\* Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, se debe puntuar el apartado de sibilancias con un 3.

\*\*\* El uso de músculos accesorios se refiere solo al esternocleidomastoideo, que es el único que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

**Tabla 8. Valoración global de la gravedad de la crisis integrando la *Pulmonary Score* y la SaO<sub>2</sub><sup>9</sup>.**

Crisis de asma	<i>Pulmonary Score</i>	SaO <sub>2</sub> (%)
Leve	0-3	>94
Moderada	4-6	91-94
Grave	7-9	<91

*En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno, se utilizará la de mayor gravedad.*

*SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por pulsioximetría.*

## Tratamiento de la crisis asmática

El tratamiento de las crisis asmáticas va a depender de su gravedad (leve, moderada o grave) y la respuesta al tratamiento por parte del paciente<sup>16</sup>.

En este sentido, el algoritmo propuesto por la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA) (figura 1) propone enfocar el tratamiento de las crisis asmáticas infantiles en función de los dos aspectos mencionados en el párrafo anterior.

### Oxígeno

Se aconseja su **administración precoz en las crisis moderadas/graves** para mantener una saturación del 94-98 %.

### Agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos acción corta

Dentro de este grupo los más utilizados en nuestro medio son el salbutamol y la terbutalina. Son los broncodilatadores de elección por tener un inicio y pico de acción rápido, especialmente cuando se usan por vía inhalada, la cual a su vez disminuye los efectos secundarios.

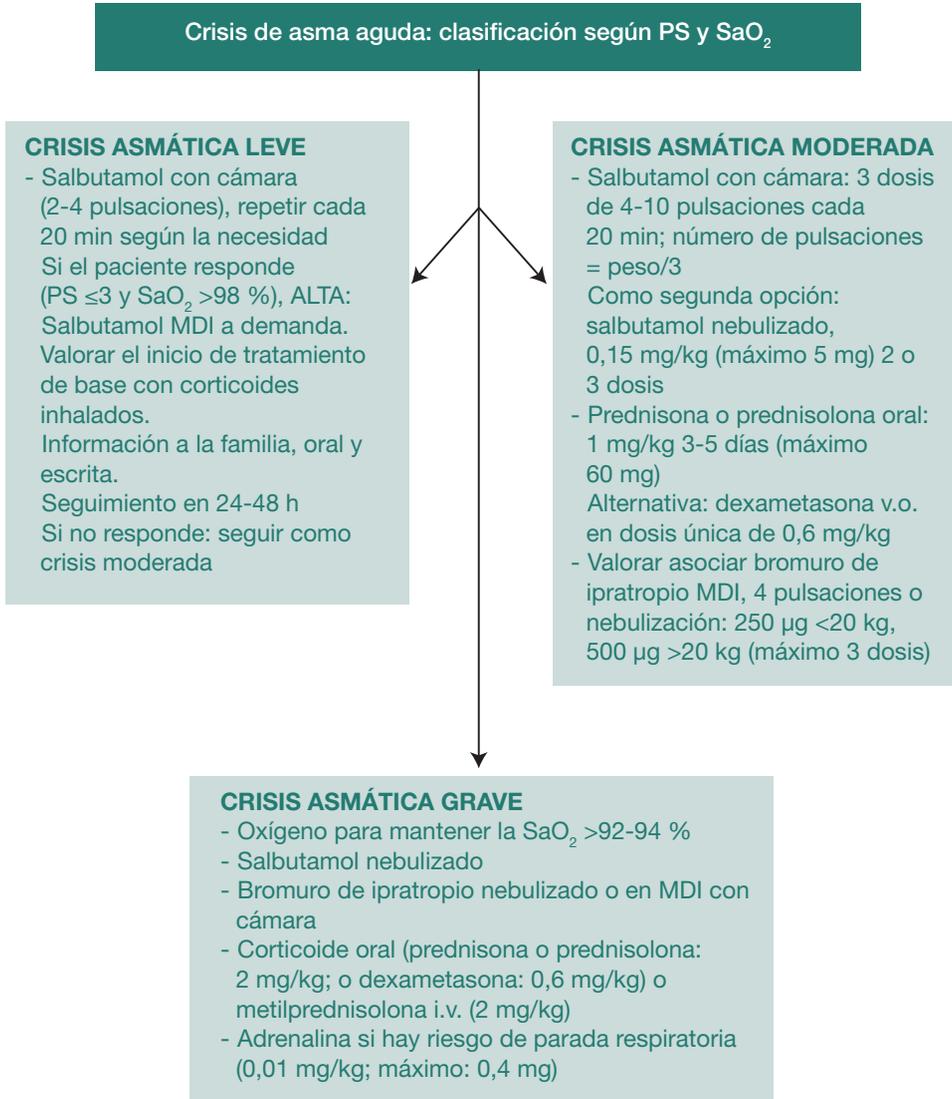
Habitualmente, se preferirá el **salbutamol en cartucho inhalador presurizado con cámara espaciadora con o sin mascarilla**, por tener una mejor respuesta clínica y un menor tiempo de recuperación de la crisis que cuando se administra mediante nebulización.

No obstante, se puede emplear el **salbutamol nebulizado (con oxígeno en flujos altos de 6-8 l/m) en las crisis graves y moderadas** que requieran oxígeno o cuando no sea posible usar el cartucho inhalador presurizado con cámara espaciadora. La nebulización continua se reservará para las crisis graves.

La **dosis utilizada** dependerá de la gravedad de la crisis y la respuesta a las dosis iniciales. Se utiliza en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 µg de salbutamol. En crisis leves, tandas de 2-4 pulsaciones, y en las graves, puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones (como regla práctica: peso/3 con un máximo de 10 pulsaciones).

Los dispositivos de polvo seco (terbutalina) se pueden utilizar en las crisis leves (si el niño lo estaba usando previamente), pero no se recomiendan en las exacerbaciones moderadas o graves, pues precisan de un mayor flujo inspiratorio, difícil de obtener por el niño en una crisis; además, no se

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las crisis de asma infantil.



Modificada de Plaza<sup>9</sup>.

MDI: metered-dose inhaler; PS: Pulmonary Score; SABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por pulsioximetría; UCI: unidad de Cuidados Intensivos.

puede adaptar a una cámara espaciadora, que suele ser el sistema más fácil de inhalación, especialmente para los niños más pequeños.

### Antimuscarínicos de acción corta

El bromuro de ipratropio es el principal principio activo de este grupo terapéutico.

Está indicado **junto con el salbutamol en crisis moderadas-graves**. La dosis con cámara es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones). Se emplea en una dosis nebulizada de 250 µg en los niños de peso inferior a 20 kg y de 500 µg en los de mayor peso. Se puede repetir su administración cada 4-6 horas. El efecto máximo se consigue en las primeras horas, por lo que no se deberían mantener más allá de 24 horas.

**La combinación de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos con bromuro de ipratropio nebulizados produce una gran broncodilatación, con recuperaciones más rápidas y menores ingresos hospitalarios que las nebulizaciones con únicamente un SABA.**

### Corticoides sistémicos

El uso de glucocorticoides **sistémicos** puede reducir la mortalidad. Gracias a sus propiedades antiinflamatorias aceleran la resolución de las crisis, previenen las recaídas y los subsecuentes ingresos hospitalarios y disminuyen los requerimientos de terapia con SABA.

Deben administrarse en **crisis moderadas y graves**. Se valorará su uso de manera individualizada en crisis leves como, por ejemplo, en pacientes con antecedentes de crisis graves.

Es importante que el inicio del tratamiento con corticoides sistémicos se haga de manera precoz.

De elección se emplea la vía oral. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente (máximo 40 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución. Se puede usar la dexametasona en una o dos dosis. En caso de intolerancia oral o crisis grave podemos utilizar la vía intravenosa (la más rápida) o intramuscular (más lenta que la oral).

### Corticoides inhalados

En general **no están indicados** en el tratamiento de las crisis. Se debe valorar al alta su uso por ser la crisis asmática un factor de riesgo para otras futuras exacerbaciones.

### Sulfato de magnesio

No está disponible en consultas de Atención Primaria. Se puede indicar en crisis graves que no han respondido al tratamiento inicial. Se administra por vía intravenosa, en una dosis de 50 mg/kg (máximo 2 g), para pasar en 20-40 minutos.

Algunos estudios indican mayores beneficios cuando se administra con bomba de infusión continua en las crisis muy graves.

### Otros fármacos

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, mucolíticos, antihistamínicos antitusígenos y antibióticos, en principio, **no están indicados** en el tratamiento agudo de la crisis de asma.

Se deberá realizar un estudio individualizado de las causas o factores desencadenantes de la crisis asmática, que puede hacer que sean necesarios otros tratamientos coadyuvantes para enfrentarse a factores subyacentes o comorbilidades, pero que no son tratamientos en sí de la crisis.

### Tratamiento al alta

Es fundamental que, al alta domiciliaria, se lleven a cabo unas consideraciones bási-

cas, con el fin de evitar futuras recaídas y promover una evolución favorable del paciente:

- Indicar salbutamol inhalado en cartucho inhalador presurizado con cámara espaciadora (con o sin mascarilla), 2-4 pulsaciones cada 3-4 horas, con reducción gradual según la evolución.
- Comprobar y corregir los factores de riesgo modificables, la técnica de inhalación y la adherencia.
- Proporcionar un plan de acción por escrito para futuras crisis, así como de normas de actuación y signos de alarma.
- Considerar iniciar tratamiento preventivo, dando especial relevancia a los CI, por ser el pilar del tratamiento de mantenimiento del asma.
- Indicar el seguimiento por el pediatra habitual en las siguientes 24 horas en las crisis graves y 48 horas en las moderadas, y se podría espaciar hasta una semana en las leves.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2019). Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. GEMA 4.0. Guía Española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol 2015;51 (supl 1) 2-54.
3. Guilbert TW, Lemanske RF. Wheezing phenotypes and prediction of asthma in young children. Uptodate 2019.
4. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-138.
5. Martínez FD. Links between pediatric and adult asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(Supl 5):S449-S455.
6. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. J Allergy Clin Immunol 2010;126:212.
7. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:157-161.
8. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin g, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool weezing: changes since 2008. Eur Respir J 2014;43:1172-77.
9. Guía Española de Manejo del Asma (GEMA 4.4). Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
10. Grupo de trabajo para el consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil: Castillo Lahita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre Tratamiento del Asma en Pediatría. An Pediatr (Barc) 2007; 67(3):253-73.
11. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. Allergy 1986;41:118-124.
12. Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, llauder Roselló MA, et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol 2003;39 (Supl. 15):1-42.
13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Disponible en: URL: [http://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51778/es/contenidos/informacion/biblioteca\\_central/es\\_9528/scp/219660.PDF](http://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51778/es/contenidos/informacion/biblioteca_central/es_9528/scp/219660.PDF).

14. Mora Gandarillas I, Callén Blecua MT, Cano Garcinuño A, Praena Crespo M. Guía clínica de asma infantil. Fistera. 2018. Disponible en: URL: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/asmainfantil/>. Última revisión: 20 de septiembre de 2018.
15. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonare score. An Asthma severity score for children. Acad Emerg Med. 2002;9:99-104.
16. Jiménez L. Protocolo de actuación en crisis de asma aguda-episodio de sibilancia en el sibilante recurrente (Hospital Gregorio Marañón). Disponible en: URL: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/file/3420/download?token=OcTQGTDa>. Última revisión: marzo de 2017.

# Capítulo 14. Abordaje del paciente asmático desde la farmacia comunitaria

Coordinador: Francisco Javier Plaza Zamora

Autores: Francisco Javier Plaza Zamora,  
Carmen Baldonado Mosteiro, Leire Gaztelurrutia Lavesa,  
María Ángeles González Castro, Ana Mendoza Barbero,  
Francisc Xavier Moranta Ribas, Lourdes Pérez Mora,  
Navidad Sánchez Marcos, Luis Serantes García

## TRATAMIENTOS DEL PACIENTE ASMÁTICO: CONOCIMIENTO DEL MEDICAMENTO Y ADHESIÓN

Dos de los principales problemas que nos encontramos al abordar el manejo del paciente con asma poco o mal controlada son la falta de adhesión y una mala técnica de inhalación<sup>1</sup>, que, aunque se consiga realizar de forma correcta momentáneamente, difícilmente se mantiene en el tiempo.

Como se ha dicho en el capítulo 12 respecto a la adhesión, los profesionales sanitarios (médico, enfermería y farmacéutico comunitario [FC]) pueden mejorarla ofreciendo al paciente educación sanitaria individualizada respecto a su enfermedad y tratamiento, recalcando que la base del control del asma es el tratamiento antiinflamatorio de base y fomentando el autocuidado para que el paciente sepa actuar de forma adecuada en cada momento.

Ante estas situaciones, cabe destacar que el FC presenta una situación privilegiada, gracias a la cercanía con el paciente con asma, de forma que puede ayudarle corrigiendo la técnica de inhalación, educando en el conocimiento y control del asma, me-

yorando la adhesión terapéutica y el uso racional del medicamento<sup>2,3</sup>.

El principal punto de partida de la intervención farmacéutica se realiza en el momento de la dispensación. Según el Foro de Atención Farmacéutica, el servicio de dispensación es el servicio profesional del FC encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis prescritas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado, con la información para su correcto proceso de uso y de acuerdo con la normativa vigente. En la dispensación no se procede de la misma forma si es la primera vez o si son prescripciones de continuación. Cuando se trata de un inicio de tratamiento es necesario que se explique al paciente la indicación del tratamiento prescrito, cómo debe usar el inhalador, condiciones de conservación y de eliminación y posibles efectos adversos. Podemos ayudarnos con el aparato In-Check-Dial® para valorar el flujo inspiratorio utilizado<sup>3</sup> y verificar la técnica de uso, así como reparar el resto de tratamientos que el paciente utiliza, en busca de posibles interacciones o contraindicaciones.

Cuando se trata de dispensaciones de un tratamiento de continuación, el FC debe comprobar, realizando las preguntas pertinentes, que el tratamiento sea necesario, seguro y eficaz. En caso de que se detecte algún problema relacionado con el medicamento, el FC dispone de diferentes herramientas para verificar el conocimiento del paciente sobre el tratamiento, la técnica de inhalación, el grado de control del asma, el sobreuso de los agonistas  $\beta_2$  de acción corta (SABA) o la falta de adhesión, derivando aquellos casos que se consideren necesarios al médico de Atención Primaria (MAP).

Además, el farmacéutico también puede ofrecer al paciente con asma el servicio integral de revisión del uso de la medicación, que consiste en una revisión estructurada del tratamiento que utilizan los pacientes con el fin de que conozcan y utilicen correctamente la farmacoterapia para obtener la máxima eficiencia, minimizando los riesgos asociados a su utilización, y contribuir a racionalizar su uso. El servicio integral de revisión del uso de la medicación consigue mejorar el conocimiento, la adhesión y el proceso de uso de los medicamentos, facilitando conocimiento, uso real, comprensión sobre su utilización y experiencia del paciente al tomar los medicamentos. De esta forma se puede identificar, examinar y resolver el mal uso o el uso ineficaz a través de la detección de problema relacionado con el medicamento (administración errónea del medicamento, dosis, pauta o duración no adecuada, interacciones, etc.) y resultados negativos de los medicamentos, que inciden sobre la adhesión del paciente al tratamiento farmacológico<sup>4</sup>.

Asimismo, se pueden desarrollar también desde las farmacias comunitarias servicios más avanzados, como el seguimiento farmacoterapéutico o un servicio especializa-

do en asma para realizar dispensaciones y seguimiento de una manera periódica y estructurada. Esto implica un compromiso que ha de realizarse de manera continuada y sistematizada en colaboración con el paciente y con el resto de profesionales sanitarios con el fin de alcanzar una mejor calidad de vida para el paciente.

### **SOBRETAMIENTO (SOBREUSO DE AGONISTAS $\beta_2$ DE ACCIÓN CORTA) Y CORTICOFOBIA**

La evidencia actual sugiere que el sobreuso de SABA no solo podría ser uno de los responsables directos de los altos porcentajes de asma no controlada existente en nuestro país<sup>5</sup>, sino también de la mortalidad causada por el asma<sup>6</sup>. Este fenómeno no se explica por sus efectos directos, sino por su uso de forma reiterada y abusiva como sustitutos del uso regular de los corticoides inhalados en combinación o no con agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA)<sup>7</sup>. La Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019<sup>8</sup> considera que la dispensación de  $\geq 3$  envases al año se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones graves, de manera que se identifica a pacientes en riesgo de muerte por asma si utilizan más de 12 envases al año.

Los FC (por su cercanía, accesibilidad y formación) están especialmente posicionados para ayudar a otros profesionales sanitarios a identificar a pacientes con asma mal controlada o en riesgo de estarlo ofreciéndoles educación sanitaria y derivándolos a la consulta médica en los casos que sea necesario. Este aspecto adquiere especial relevancia en la detección de abuso o sobreuso de SABA, que además suele venir acompañado de una baja adhesión al tratamiento antiinflamatorio de mantenimiento<sup>9,10</sup>.

Aunque la dispensación de SABA se debe acompañar de la receta médica, existen casos excepcionales en los que por urgente necesidad se puede proceder legalmente a la dispensación ante la ausencia de dicha receta. Esta práctica queda restringida a casos excepcionales por diferentes motivos, entre los cuales se podría destacar la popularidad social de estos medicamentos y su bajo precio, que derivó durante estas últimas décadas hacia una relajación en la exigencia de la dispensación previa presentación de la receta médica. Este hecho, entre otros, favoreció cierto descontrol en el uso de SABA y fue, también entre otros, uno de los factores que propiciaron (en el estudio realizado por Calvo et al. en 2009 en 58 centros de Atención Primaria de 13 comunidades autónomas) que únicamente un 50 % de los pacientes con asma presente un buen control<sup>11</sup>. Gracias a las acciones y colaboraciones de diferentes sociedades científicas, colegios profesionales y administraciones sanitarias, esta práctica se ha venido revirtiendo, con lo que los pacientes deben acudir mayoritariamente a las consultas médicas para conseguir sus prescripciones. Aun así, son todavía una gran mayoría los pacientes que presentan un exceso de confianza (cuando no dependencia) en el uso de los SABA<sup>12</sup>.

Para la detección del sobreuso de SABA en la farmacia comunitaria, los solicitantes de SABA con o sin receta deberán ser atendidos por el FC, que, mediante el uso de la receta electrónica, siempre que sea posible, deberá averiguar el tratamiento y la posología prescrita, el número de envases dispensados en el último año de cada medicamento prescrito, el número de envases prescritos al mes de SABA y el cumplimiento terapéutico de todos los medicamentos prescritos. Con esta información y con tres simples preguntas, el FC podrá tener una idea general de cuál es el grado de con-

trol del asma de ese paciente durante las últimas cuatro semanas. ¿Tiene síntomas diurnos más de dos veces por semana o despertares nocturnos? ¿Toma medicación de rescate más de tres veces por semana? ¿Toma medicación de rescate de forma habitual todos los días? La respuesta afirmativa en cualquiera de ellas implicaría la derivación a la consulta del MAP para la correcta reevaluación del caso.

Si a un paciente que evidencia un sobreuso de SABA o que (incluso haciendo un uso adecuado de este o siguiendo la posología pautada) presenta un asma parcialmente controlada o mal controlada, debe iniciar conversaciones con dicho paciente sobre ese exceso de confianza en el uso de los SABA que le dirige hacia un empeoramiento de sus síntomas y hacia una peor calidad de vida, al mismo tiempo que presenta los corticoides inhalados como el tratamiento básico de mantenimiento para el control de la enfermedad y la mejora de la calidad de vida. Para este aspecto concreto puede ayudarse de la regla del asma (figura 1), herramienta diseñada por el proyecto internacional Asthma Right Care, liderado por el International Primary Care Respiratory Group (IPCRG)<sup>13,14</sup>.

El FC puede desempeñar un papel crucial en el cambio de la ratio media de SABA frente a corticoides inhalados, que debería ser idealmente de 1:6, pero que es actualmente más cercana a 2:1<sup>15</sup>. El FC puede vencer las reticencias que ciertos pacientes presentan al uso de corticoides de forma crónica explicando que con una correcta técnica de inhalación y el posterior enjuague de boca los efectos secundarios son mínimos y que, por supuesto, las dosis son insignificantes, aunque sean diarias, en comparación con las dosis orales que se les administra en casos de exacerbación grave.

Figura 1. Regla del asma<sup>13</sup>.

REGLA DEL ASMA	<p><b>Preguntas para que el clínico se haga a sí mismo y a una persona con asma</b></p> <p>1. Usando esta regla, ¿Cuánto SABA (inhalador de rescate, salbutamol) cree que es necesario que una persona tome en un año, semana o día para poder pensar que precisa una revisión? ¿Por qué?</p> <p>Incremento de uso de SABA (dosis estándar: 2 pulsaciones cada vez)</p>											
Número de envases de SABA/año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dosis de SABA/año	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1800	2000	2200	2400
Dosis de SABA/semana	4	8	12	15	19	23	27	33	35	39	42	46
Dosis de SABA/día	<1	1	2	3	>3	4	>4	5	6	>6	7	
	Síntomas											

**Sugerencias:** Trate de hacer esta pregunta a una persona con asma después de formular la siguiente pregunta ACT:

Durante las últimas 4 semanas, ¿con que frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate o medicación nebulizada?

3 o más veces por día	1 o 2 veces por día	2 o 3 veces por semana	>1 vez por semana	Nunca
-----------------------	---------------------	------------------------	-------------------	-------

ACT: test de control de asma; SABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta.

## REPASO DEL MANEJO DE DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN, EDUCACIÓN SANITARIA (GESACIÓN TABÁQUICA)

### Dispositivos de inhalación

Diversos estudios muestran que la intervención del FC detectando errores en la técnica de inhalación, proporcionando educación para la salud en el asma y siguiendo al paciente de forma sistemática mejora el uso de los dispositivos de inhalación<sup>16,17</sup>.

La utilización de *checklists* para evaluar si la técnica de inhalación es correcta resulta fundamental para la educación al paciente;

además, es interesante disponer de envases placebo en la farmacia para mostrar y repasar su uso de modo práctico. Apoyarse en test validados como el test de adhesión a inhaladores (TAI) de 12 ítems<sup>18</sup>, que mide la adhesión al tratamiento y el grado de cumplimiento, señala posibles estrategias de mejora en la cronicidad de los tratamientos.

Asimismo, es necesaria una adecuada comunicación y coordinación entre el médico prescriptor y el FC para la adecuación del tipo de dispositivo de inhalación a cada paciente, revisando posibles errores críticos debidos a comorbilidades o empeoramiento de la enfermedad respiratoria<sup>19</sup>.

Los FC han de estar formados para llevar a cabo la educación sanitaria de los pacientes con asma<sup>20</sup> y deben disponer de un protocolo de captación y seguimiento de estos con intervenciones programadas en la zona individualizada de atención al paciente.

### Cesación tabáquica

En cualquier seguimiento o dispensación de medicación al paciente con asma, habría que preguntarle si fuma, animándole en caso afirmativo a dejarlo para mejorar la efectividad de la medicación inhalada el pronóstico y la evolución, y ofrecer el servicio de cesación tabáquica<sup>21</sup>.

Hoy en día, los profesionales sanitarios nos encontramos con nuevos retos y desafíos, como el uso del cigarrillo electrónico. El FC puede sensibilizar a pacientes con asma para evitar su uso, ya que pueden empeorar su enfermedad, animándolos a dejar de fumar<sup>22</sup>.

Mediante el servicio de cesación tabáquica que se ofrece en algunas farmacias comunitarias, cada vez con mayor implantación, el paciente con asma puede aumentar la probabilidad de dejar de fumar<sup>23</sup>. Los estudios sobre la efectividad de los servicios de cesación tabáquica, como el CESAR<sup>24</sup> (que es un servicio profesional farmacéutico asistencial para la prestación y gestión efectiva del servicio de cesación tabáquica en la farmacia comunitaria en el que se hace un seguimiento del paciente a lo largo del proceso de deshabituación), han demostrado una eficacia alta y una mejora en la salud de los pacientes fumadores. Además, la cesación tabáquica ofrecida dentro de la educación que se da al paciente con asma proporciona un mejor

control del asma, una mayor respuesta a la medicación y un menor número de exacerbaciones<sup>25</sup>.

### PLAN POR ESCRITO AL PACIENTE Y DERIVACIÓN INTERNIVELES

#### Plan por escrito al paciente

Teniendo en cuenta que las intervenciones de tipo informativo sin un plan de acción por escrito han demostrado ser menos efectivas<sup>26</sup>, el FC debe asegurarse de que todo paciente asmático tiene un plan en marcha. Se encontrará, por tanto, ante dos situaciones: pacientes que ya poseen un plan de acción por escrito y pacientes que no.

#### Pacientes que acuden a la farmacia comunitaria con un plan de acción por escrito

El FC debe comprobar si ya existe un plan de acción en marcha y, en caso afirmativo, debe asegurarse de que este es comprendido por cada paciente, revisando para ello con su ayuda todos sus puntos, comprobando su técnica inhalatoria y consiguiendo reforzar su seguridad y su confianza.

#### Pacientes que acuden a la farmacia comunitaria sin un plan de acción por escrito

En aquellos casos en los que el paciente con asma no tenga ningún plan de acción por escrito, el FC debe derivar al paciente al MAP para que con su colaboración se elabore dicho plan por escrito.

## Plan de actuación ante un deterioro de la enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación

### Derivación interniveles (farmacéutico comunitario-médico de Atención Primaria)

Los FC deben identificar e intervenir sobre los pacientes con un riesgo alto de tener un asma mal controlada y derivarlos siempre al MAP. Es importante diferenciar aquellos casos que requieren una derivación urgente del paciente de aquellos que requieren derivación del paciente al médico para la revisión de su estado de salud y su tratamiento, pero sin necesidad de acudir de manera inmediata.

### Situación de urgencia

Es la que se da cuando el paciente presenta disnea y dificultad respiratoria que no revierte a pesar del uso adecuado del dispositivo de rescate prescrito y requiere derivación inmediata del paciente al servicio de urgencias más próximo a la farmacia. También se debe derivar a los pacientes que presenten una medida de *peak-flow* inferior al 60 %.

### Situación de derivación no urgente

Se ajusta a la mayoría de derivaciones que se realizan desde la farmacia comunitaria. El objetivo principal es comunicar al MAP que, tras la revisión del uso de los medicamentos para el asma y la formación al paciente sobre el uso adecuado de los inhaladores, se sospecha un problema en el paciente que requiere reevaluación. Esta circunstancia puede darse por un problema de salud insuficientemente tratado. El

paciente, a pesar del uso adecuado de los dispositivos y de la adhesión al tratamiento, presenta<sup>26</sup>:

- $\geq 1$  exacerbaciones a la semana.
- $\geq 3$  características de asma parcialmente no controlada:

Síntomas diurnos  $>2$  veces a la semana.

- Cualquier limitación de las actividades.
- Cualquier síntoma nocturno/despertares.
- Necesidad de medicación de rescate  $>2$  veces a la semana.
- $<80$  % del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- $<80$  % del mejor valor personal del flujo espiratorio máximo.

En el caso de los pacientes pediátricos, se considera asma mal controlada cuando<sup>26</sup>:

- Síntomas diurnos continuos.
- Síntomas nocturnos semanales.
- Necesidad de medicación de rescate a diario.
- Importante limitación en la realización de actividades.
- Función pulmonar: volumen espiratorio forzado en el primer segundo  $<60$  %.

Esta situación también puede darse ante la detección de una duplicidad en el tratamiento, una interacción e incluso ante detección del desajuste del tipo de dispositivo prescrito a la capacidad de uso adecuado por paciente, bien sea por falta de capacidad pulmonar inhalatoria, falta de coordinación motora o cualquier otro motivo que lo justifique.

Se establecerán procesos de seguimiento en todos aquellos casos en los que se haya detectado una incidencia en la dispensación que suponga una derivación al médico, al igual que ante la sospecha de problemas relacionados con el medicamento o resultados negativos de los medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruud KW, Rønningen SW, Faksvåg PK, Ariansen H, Hovland R. Evaluation of a structured pharmacist-led inhalation technique assessment service for patients with asthma and COPD in Norwegian pharmacies. *Patient Educ Couns* 2018;101:1828-37.
2. Mubarak N, Hatah EM, Khan TM, Zin CS. A systematic review and meta-analysis of the impact of collaborative practice between community pharmacist and general practitioner on asthma management. *J Asthma Allergy* 2019;12:109-53.
3. Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the in-check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med* 2017;2017:1-7.
4. Baixauli VJ. Revisión del uso de los medicamentos (RUM), un nuevo servicio profesional en la farmacia comunitaria española. *Farm Comunitarios* 2015;7:3-4.
5. Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.
6. Gómez Sáenz JT, Gérez Callejas MJ, Hidalgo Requena A, Ginel Mendoza L, González Aguilera J, Quintano Jiménez JA, et al. Mortalidad por asma en España, 1990-2015. *Semergen* 2019;45:449-57.
7. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017;7:e016688.
8. Health NI of Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI WHO Main Rep; 2019. Disponible en: URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Último acceso: noviembre de 2019.
9. Olivera CMX, Vianna EO, Bonizio RC, De Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health Educ Res* 2016;31:639-52.
10. Wong L-Y, Chua S-S, Husin A-R, Arshad H. A pharmacy management service for adults with asthma: a cluster randomised controlled trial. *Fam Pract* 2017;34:564-73.
11. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). *Aten Primaria* 2017;49:586-92.
12. Urrutia I, Delgado J, Domínguez-Ortega J, Mascarós E, Pérez M, Resler G, et al. Clinical factors associated with the overuse of asthma rescue medication. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019. [Epub ahead of print.]
13. International Primary Care Respiratory Group: Asthma Right Care (ARC). Disponible en: URL: <https://www.theipcrg.org/display/TreatP/Asthma+Right+Care++Information+for+clinicians+and+patients>. Último acceso: 19 de octubre de 2019.
14. UK asthma mortality is too high, but pharmacy can help. *Clin Pharm [Internet]*. 2019. Disponible en: URL: <http://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/insight/uk-asthma-mortality-is-too-high-but-pharmacy-can-help/20206055.article>. Último acceso: 1 de noviembre de 2019.
15. Plaza Zamora J. ¿Qué es la 'Alianza contra el asma'? *Farm Comunitarios* 2019;11:3-4.
16. Wong L-Y, Chua S-S, Husin A-R, Arshad H. A pharmacy management service for adults with asthma: a cluster randomised controlled trial. *Fam Pract* 2017;34:564-73.

17. Olivera CMX, Vianna EO, Bonizio RC, De Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health Educ Res* 2016;31:639-52.
18. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, De Llano LP, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:142-52.
19. George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:1325-34.
20. Giner J, Roura P, Torres B, Burgos F, Castillo D, Tarragona E, et al. Knowledge, attitudes and preferences among spanish community pharmacists regarding inhaled therapy (the optim pharmacy study). *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8:53.
21. Relinque Mera V, Barrionuevo Torres A. Paciente fumador con problemas respiratorios. RUM. Adherencia al tratamiento. Servicio de cesación tabáquica. *Farm Comunitarios* 2014;6(Supl 1).
22. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Dardari ZA, et al. The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulm Med* 2019;19:180.
23. Estrada Riobobos G, Serantes García L, Gaztelurrutia Lavesa L, Cantalapedra Fernández F, Mendoza Barbero A, Plaza Zamora J. Conocimiento de la población sobre el humo de primera, segunda y tercera mano. En: IX Jornada del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo «Por un Futuro sin Tabaco». Toledo, España, 15 de marzo de 2019.
24. Mendoza Barbero A. Cesación tabáquica y promoción de la salud. *Farm Comunitarios* 2014;6:3-4.
25. Dokbua S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Saini B, Krass I, Dhippayom T. Effects of an Asthma Self-Management Support Service Provided by Community Pharmacists: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:1184-96.
26. Barranco Sanz P, Del Cuvillo Bernal A, Delgado Romero J, Entrenas Costa LM, Ginel Mendoza L, Giner Donaire J, et al. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. 2019. Madrid: Luzán; 2019.



