

Asma bronquial

B. Molina García*, O. Navarrete Isidoro, A. Ruiz Peña y J.M. Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Asma
- Inflamación
- Corticoides inhalados

Keywords:

- Asthma
- Inflammation
- Inhaled corticosteroids

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias con múltiples factores de riesgo implicados en su patogenia y que se caracteriza clínicamente por disnea, tos y sibilancias.

Para su diagnóstico, la clínica y la función respiratoria son las herramientas clave (espirometría con obstrucción, reversibilidad, variabilidad, óxido nítrico en aire espirado —FENO— y provocación bronquial). El tratamiento del asma tiene como finalidad el control de la enfermedad, manteniendo estables síntomas y exacerbaciones. Para implantar un adecuado tratamiento, el asma se clasifica según su gravedad y, en función de esta, se sigue el algoritmo terapéutico de 6 escalones publicado en la guía española GEMA. El pilar terapéutico fundamental son los corticoides inhalados presentes en cada uno de los escalones, asociados a otros fármacos para el control de la enfermedad (agonistas beta 2, antimuscarínicos, antagonistas de los leucotrienos). En estos últimos años, destaca la incorporación al arsenal terapéutico de los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma grave alérgica y eosinofílica.

Abstract

Bronchial asthma

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract with multiple risk factors involved in its pathogenesis. It is clinically characterized by dyspnea, cough, and wheezing.

Symptoms and respiratory function are the key tools for diagnosing it (spirometry with obstruction, reversibility, variability, fractional exhaled nitric oxide —FENO—, bronchial provocation). The goals of asthma treatment are disease control and maintaining symptoms and exacerbations stable. In order to implement a suitable treatment, asthma is classified according to its severity and based on that, the six-step treatment algorithm indicated in the Spanish GEMA guidelines is followed. The fundamental pillar of therapy is inhaled corticosteroids, which is present in each of the steps, and other drugs are associated for disease control (beta2-agonists, muscarinic receptor antagonists, leukotriene receptor antagonists). In recent years, the incorporation of monoclonal antibodies into the treatment arsenal for severe allergic and eosinophilic asthma is noteworthy.

Concepto

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) define el asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la que participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente¹.

Se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, acompañada de una limitación variable del flujo aéreo². Al ser una enfermedad crónica, el objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de los síntomas y la prevención del riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones¹.

Epidemiología

El asma es una enfermedad que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, y se estima que para el año 2025 aumente esta cifra a 400 millones; esto es debido al incremento en la contaminación ambiental, principalmente en

*Correspondencia

Correo electrónico: belen.molina.garcia@gmail.com

zonas industrializadas³. El estudio del *Global Burden of Disease* ha mostrado que la prevalencia del asma ha aumentado en todo el mundo, desde 1990 a 2015, en un 12,6%. Por el contrario, la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 59% en ese mismo período⁴. Este aumento de la prevalencia afecta sobre todo a personas de mediana edad y a mujeres, y puede explicarse por un aumento del asma alérgica, condicionada por el efecto de los factores de tipo ambiental y climático⁵. Otros estudios recientes constatan prevalencias muy dispares en función de diferentes variables como la edad (adolescentes), con una prevalencia entre el 10,6%⁶ y el 13,4%⁷; el método diagnóstico empleado (auto-referido por el paciente) con un 13,5%⁸, o el ámbito del estudio (ambiente laboral) con un 2,5%⁹.

Factores de riesgo

Es importante distinguir entre los factores que se asocian a la aparición del síndrome asmático y aquellos que producen agudización o síntomas de asma. De entre los factores asociados a la aparición de asma cabe destacar, por ser los más estudiados o con mayor asociación, factores del huésped como atopia, menarquia temprana, obesidad, rinitis o hiperrespuesta bronquial, y factores perinatales como la edad materna, la prematuridad, la preeclampsia, la lactancia, el consumo de tabaco durante la gestación, la dieta de la madre, la dieta del lactante o la función pulmonar del neonato.

Por otro lado, encontramos los factores desencadenantes de síntomas o agudizaciones. Es importante conocerlos, ya que producen situaciones graves y deben ser evitados. Aquí se incluyen factores ambientales como: polución, pólenes, ácaros del polvo, hongos y virus; fármacos como el ácido acetilsalicílico (AAS) y algunos antibióticos, alimentos, veneno de himenópteros o sustancias empleadas en la industria (plásticos, barnices, esmaltes, imprentas, látex, etc.)¹.

Además, los factores genéticos están adquiriendo cada vez mayor relevancia a medida que avanza la investigación. Los estudios actuales destacan su protagonismo en la aparición de asma, la expresión fenotípica de la enfermedad, la respuesta individual a los factores desencadenantes de síntomas o de agudizaciones y, muy especialmente, en la respuesta a las nuevas terapias en los casos de asma grave¹⁰.

Finalmente, existe una evidencia creciente sobre la importancia de la contaminación ambiental, tanto en el interior de los edificios por la combustión de biomasa, como en el aire exterior por la combustión de los productos de origen fósil. Esta contaminación ambiental se comporta como un factor asociado a la aparición de asma y como factor desencadenante de síntomas o de agudizaciones. Además, contribuye a incrementar la morbimortalidad del asma, así como la incidencia de otras enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer^{11,12}.

Patogenia

La presencia de inflamación de la vía respiratoria que afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal, es una caracte-

terística común del asma, presente aun cuando los síntomas son intermitentes. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente¹³. La célula clave en la patogenia del asma es el eosinófilo. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico se produce a expensas de un aumento en el número de eosinófilos activados, mastocitos, células *natural killer* y linfocitos T *helper* tipo 2 (Th2) que liberan citocinas proinflamatorias tipo 2 como la interleucina 4 (IL-4), IL-5 y la IL-13 que ocasionan los síntomas típicos de la enfermedad. Las propias células estructurales de la vía aérea también participan en la producción de mediadores que contribuyen y perpetúan este estado inflamatorio local¹⁴. Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación Th2, sino que también hay otras moléculas como la IL-17 y el IF-g que intervendrían en la denominada asma Th2 bajo¹.

Junto a la inflamación, la vía aérea de los asmáticos experimenta unos cambios estructurales que se conocen como remodelado y que se relacionan con la gravedad de la obstrucción y que, en algunos casos, se vuelve irreversible¹⁵. Entre estos cambios, encontramos un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas, proliferación y dilatación de vasos, hiperplasia de glándulas e hipersecreción mucosa que se asocia con una pérdida progresiva de la función pulmonar y pueden conducir a la obstrucción bronquial de forma irreversible¹⁵.

El estrechamiento de la vía aérea es el final común al que conducen los cambios fisiopatológicos comentados, y el origen de la mayoría de los síntomas. Esta limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación (reversibilidad) e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. Entre los mecanismos que conducen a esta obstrucción encontramos la contracción del músculo liso, el edema de la vía respiratoria (por exudado en respuesta a mediadores inflamatorios), la hipersecreción de moco y los cambios estructurales que hemos comentado previamente.

Clasificación

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque la definición y evaluación de esta característica ha ido evolucionando con el tiempo^{1,16,17}.

La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas¹⁸. Tradicionalmente el asma se ha clasificado según parámetros clínicos y funcionales en 4 categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tabla 1). La gravedad del asma implica tanto a la intensidad del proceso como a la respuesta al tratamiento. Esta gravedad se evalúa en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento requeridas para alcanzar el control de síntomas y exacerbaciones^{19,20}.

Esta clasificación no es algo estático, sino que puede variar a lo largo del tiempo, por lo que es necesario reeva-

TABLA 1
Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento

Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o 4	Escalón 5 o 6

Adaptada de Guía española¹.

luar a los pacientes de manera periódica. La mayoría de la población asmática padece asma intermitente o persistente leve^{21,22}; sin embargo, a pesar de ser formas aparentemente no graves, no se debe subestimar su carácter inflamatorio^{23,24}. La ausencia de síntomas con la que cursan el asma leve y la intermitente precisan de una correcta valoración clínica y funcional del paciente para su correcta clasificación y ajuste en consecuencia del tratamiento. Además, el asma se puede clasificar estableciendo una relación entre la gravedad y el control de los síntomas de la enfermedad, de manera que podemos clasificarla en asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma mal controlada como podemos apreciar en la tabla 2¹.

Por lo tanto, al tratar de minimizar la expresión clínica del asma, deben tenerse en cuenta dos dominios fundamentales: por una parte, las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (control actual) y, por otra, sus posibles consecuencias (riesgo futuro) que se exponen más adelante.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de sospecha del asma es fundamentalmente clínico y debemos sospecharla ante una tos persistente, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica. Estos son los llamados síntomas guía y son variables en tiempo e intensidad y de predominio nocturno y pueden ser provocados por distintos desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo, ejercicio, emociones, etc.). Las variaciones estacionales, así como los antecedentes familiares o personales de atopia y rinitis son aspectos importantes a tener en cuenta en la historia clínica.

Habitualmente aparecen varios signos a la vez, cuando se muestran de forma aislada suelen ser poco indicativos de

asma. Ninguno de estos signos es específico del asma y por ello necesitamos emplear pruebas objetivas para su diagnóstico; habitualmente se trata de pruebas respiratorias funcionales.

En la exploración física, lo más característico son las sibilancias durante la auscultación, aunque una exploración normal no descarta el diagnóstico de asma. También son características la rinosinusitis, la dermatitis y la historia familiar de asma o atopia¹.

Diagnóstico

Espirometría con prueba broncodilatadora

El diagnóstico se establece cuando, en un paciente con sospecha de asma, una espirometría forzada demuestra una alteración obstructiva variable del flujo espiratorio, con un cociente FEV₁/FVC (volumen espiratorio máximo en el primer segundo/capacidad vital forzada) por debajo del 70%²⁵. Un FEV₁ reducido con una relación FEV₁/FVC menor de 0,7 confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones²⁶.

Por otro lado, muchos enfermos con asma pueden presentar una espirometría con valores en el margen de referencia, o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo. Para el diagnóstico del asma es básico utilizar la prueba de broncodilatación, consistente en administrar 4 inhalaciones de 100 µg de salbutamol, mediante un inhalador presurizado, y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera que la respuesta es positiva si hay un aumento de la FEV₁ igual o superior al 12% y 200 ml o más respecto al valor basal. Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) superior al 20% en más de tres días en una misma semana²⁷. La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV₁ o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos o inhalados¹.

TABLA 2
Clasificación del control del asma en pacientes adultos

	Bien controlada	Parcialmente controlada	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de rescate (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Función pulmonar			
FEV ₁	≥ 80% del valor teórico o Z-score (-1,64)	< 80% del valor teórico o Z-score (-1,64)	
PEF	≥ 80% del mejor valor personal	< 80% del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 al año	≥ 1 en cualquier semana

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. Adaptada de Guía española¹.

Prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica

En los casos dudosos, la prueba de provocación bronquial inespecífica realizada con sustancias broncoconstrictoras (metacolina, histamina, manitol), hiperventilación o ejercicio se considera positiva si se produce una caída en el FEV₁ superior al 20%¹.

Fracción exhalada de óxido nítrico

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado, y el punto de corte en adultos para el diagnóstico se ha establecido en 40 ppb. Tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma. Factores como el tabaco, la obstrucción y el tratamiento previo con esteroides inhalados pueden afectar a su determinación¹.

Estudio de alergia

El objetivo del estudio de alergia en pacientes con sospecha de asma es el de identificar aquellas sustancias (aeroalérgenos) que son potencialmente evitables y que influyen en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones. La prueba de punción epidérmica o *prick*-test es el método de elección por su alta sensibilidad, bajo coste y posibilidad de valoración inmediata. La alternativa a esta prueba es la determinación de IgE específica, más costosa, menos sensible y sin posibilidad de obtención de resultados instantánea. En ambos casos, sería necesario correlacionar los resultados con la historia clínica para establecer el diagnóstico¹.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones, la obstrucción al flujo aéreo y los efectos secundarios derivados del tratamiento y reducir al máximo la mortalidad^{1,16}.

Los objetivos del tratamiento (tabla 3), tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios (dominio de control actual), como en la de prevenir las exacerbaciones y la pérdida exagerada de función pulmonar (dominio de riesgo futuro), pueden alcanzarse en una gran mayoría de los pacientes con un tratamiento adecuado.

Para conseguirlo, se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado, junto a medidas de supervisión, control ambiental y educación para el asma²⁸. El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, considerando las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, y teniendo en cuenta la satisfacción del paciente¹.

TABLA 3
Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio de control actual
Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico
Uso de agonista beta-2 adrenérgico de acción corta no más de 2 veces al mes
Mantener una función pulmonar normal o casi normal
Sin restricciones en la vida cotidiana ni para realizar ejercicio físico
Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias
En el dominio de riesgo futuro
Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad
Minimizar la pérdida progresiva de la función pulmonar
Evitar los efectos adversos del tratamiento
Evitar la inercia terapéutica
Adaptada de Guía española ¹ .

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios de control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento^{29,30}.

Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones y viceversa.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos que se utilizan para el asma se clasifican en 2 tipos (fig. 1).

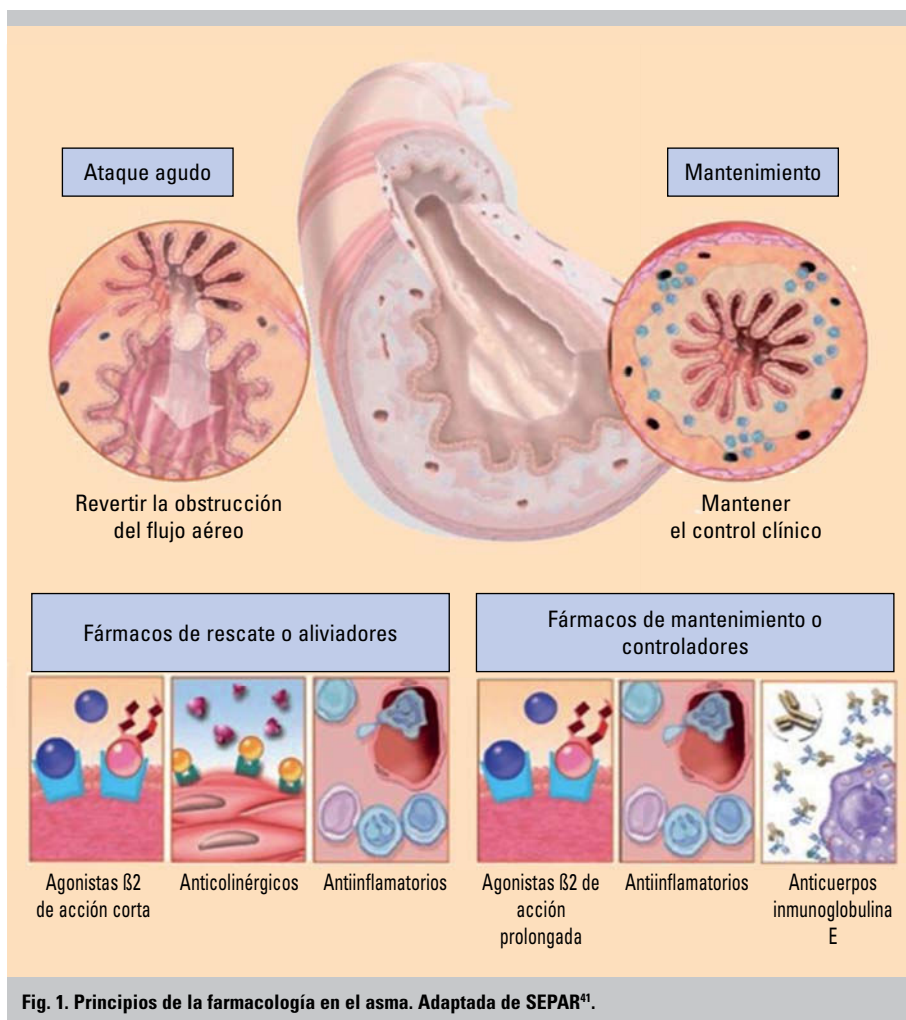
Medicamentos de mantenimiento o de control

Es aquel tratamiento que se pauta de forma continua durante períodos prolongados. Estos fármacos reducen la inflamación de las vías aéreas, controlan los síntomas y reducen las exacerbaciones y la pérdida de la función pulmonar. Son los glucocorticoides inhalados o sistémicos, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), los agonistas beta-2 adrenérgicos de larga duración (LABA), los anticolinérgicos de larga duración (LAMA) (tiotropio) y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Medicamentos de alivio o rescate

Es aquel tratamiento que se utiliza a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción y aliviar los síntomas de forma rápida. Estos fármacos son los agonistas beta-2 adrenérgicos de corta duración (SABA) (salbutamol) y los anticolinérgicos de corta duración inhalados (SAMA) (bromuro de ipratropio).

También está aceptada e incluida ya en las guías de práctica clínica^{1,16} la posibilidad de emplear un glucocorticoide inhalado (GCI) en dosis bajas/LABA de acción rápida (formoterol), en un mismo dispositivo, como mediación de rescate.



En total, hay cuatro categorías de asma: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. Enumeraremos a continuación el tratamiento farmacológico adecuado en cada nivel de gravedad. Existen seis escalones terapéuticos según la GEMA¹⁰ para alcanzar el control del asma (fig. 2).

Escalones terapéuticos

Escalón 1: asma intermitente

En este escalón se ubican los pacientes con síntomas diurnos leves que se presentan de forma ocasional, que mantienen una buena función pulmonar y no han presentado exacerbaciones en el año previo ni tienen riesgo de padecerlas. El tratamiento de elección en este escalón son SABA inhalados (salbutamol o terbutalina), exclusivamente a demanda. En casos de intolerancia se puede administrar SAMA (bromuro de ipratropio). Las últimas guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales, señalan que se puede emplear en este escalón también la asociación GCI/formoterol o GCI/salbutamol o salbutamol/dipropio-

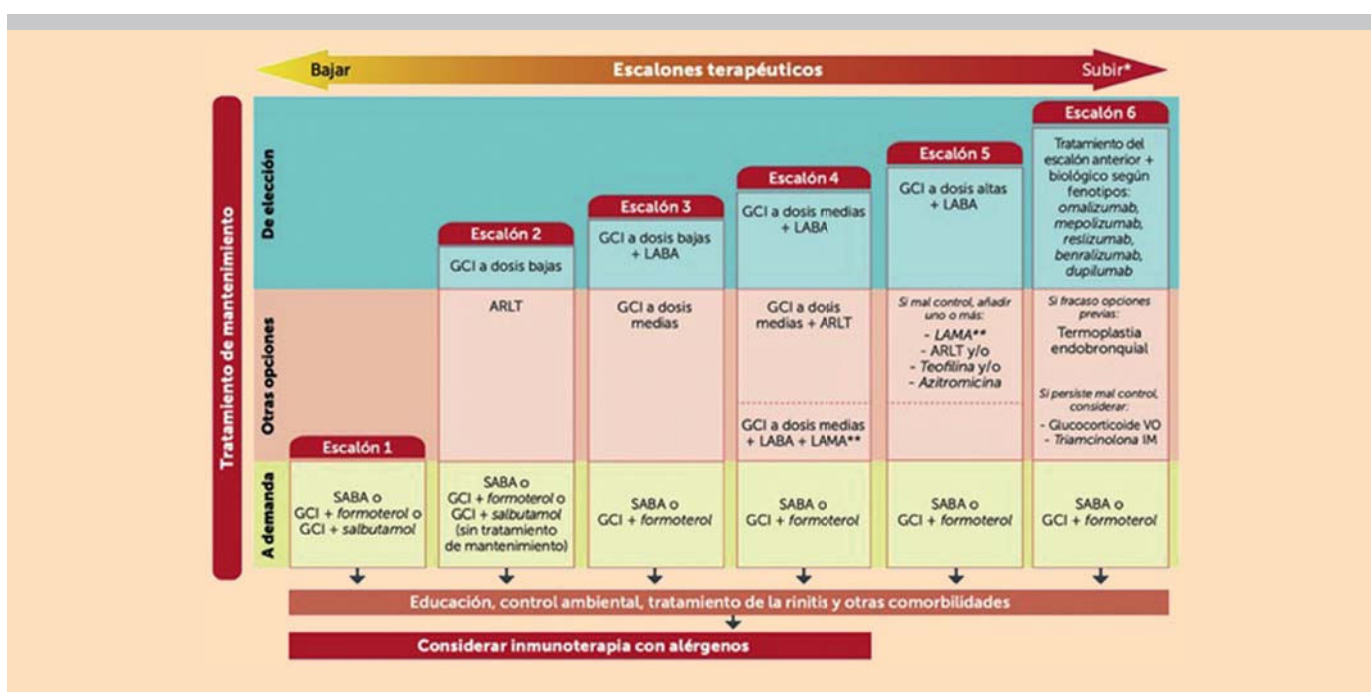


Fig. 2. Escalones de tratamiento del asma. ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; IM: intramuscular; LABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada; LAMA: anticolinérgicos de acción larga; SABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción corta. *Tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y el empleo del inhalador/es. **LAMA: tiotropio o glicopirronio; VO: vía oral. Adaptada de Guía española¹.

nato de beclometasona (DPBM) a demanda terapéutico; sin embargo, esta indicación no está considerada en la ficha técnica de estos medicamentos. Los SABA son el tratamiento de elección para prevenir una broncoconstricción inducida por ejercicio, aplicándose 25 minutos antes de la actividad física. Si durante el transcurso de la enfermedad, el paciente presentara un empeoramiento sintomático progresivo con presencia de exacerbaciones en el año previo, pérdida de la función pulmonar con un FEV₁ inferior al 80% o necesidad de aumentar la dosis de SABA a más de 2 veces a la semana, tendríamos que pautar un tratamiento de mantenimiento que sería el siguiente escalón terapéutico^{1,31}.

Escalón 2: asma persistente leve

Pacientes que aún no están recibiendo tratamiento y no presentan sintomatología diaria, tienen síntomas nocturnos menos de 1 vez a la semana, precisan poca medicación de rescate, no tienen prácticamente limitación para la realización de actividades, presentan una función pulmonar dentro de la normalidad (FEV₁ mayor del 80%) y tienen una o ninguna exacerbación al año³¹.

El tratamiento de elección son los GCI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona) en dosis bajas de forma continua, junto con los SABA como medicación de rescate. Estudios realizados podrían proporcionar evidencia para la indicación de las combinaciones de GCI en dosis bajas con LABA o SABA (por ejemplo: budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol) administrados a demanda en el tratamiento del escalón 2, en pacientes con baja adhesión terapéutica en los que fracasó una intervención educativa específica. En este nivel existe otra alternativa terapéutica que es el uso de ARLT (*montelukast*) por vía oral de forma continua. Sin embargo, diversos estudios concluyen que los GCI de mantenimiento en dosis bajas continúan siendo superiores a largo plazo³².

Escalón 3: asma persistente moderada

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI en dosis bajas con un LABA (salmeterol, formoterol o vilanterol) inhalados^{33,34}, que pueden administrarse preferentemente en un mismo dispositivo³⁵ o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio de forma más pronunciada que aumentando la dosis de GCI. Los LABA no deben emplearse en monoterapia, por lo que siempre deben ir acompañados de un GCI, ya que se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones de riesgo vital^{36,37}. Por ejemplo, fluticasona

propionato con salmeterol o budesonida con formoterol (de las más empleadas en España).

El formoterol es un LABA pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de budesonida/formoterol o beclometasona/formoterol puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (MART). Siempre que se emplee la estrategia MART se hará con un único dispositivo de inhalación (fig. 3).

Alternativamente, puede utilizarse un GCI en dosis bajas asociado a un ARLT que ha mostrado ser superior a la monoterapia con GCI y, aunque no es tan eficaz como la combinación de GCI y LABA, ofrece una excelente seguridad. Sin embargo, no parece que la adición de un ARLT permita reducir la dosis de GCI¹.

Escalón 4: asma persistente moderada

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI en dosis medias con un LABA. Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI en dosis medias con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar.

En pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento anterior puede considerarse la triple terapia que incluye GCI en dosis medias, LABA y LAMA (tiotropio o glicopirronio).

Escalón 5: asma persistente grave

Tratamiento con altas dosis de GCI en combinación con LABA^{38,39}. En pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI en dosis altas y un LABA y que tengan una obstrucción bronquial, se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento como ARLT o teofilinas de liberación retardada o anticolinérgicos^{40,41}.

La azitromicina administrada tres días a la semana durante meses puede emplearse como tratamiento añadido en pacientes con asma grave^{42,43}.

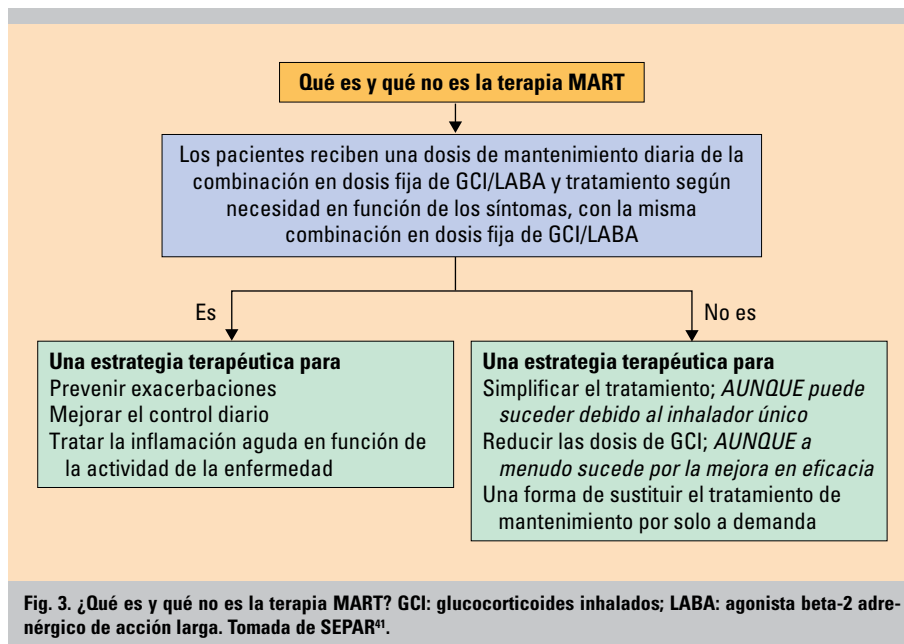


Fig. 3. ¿Qué es y qué no es la terapia MART? GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción larga. Tomada de SEPAR⁴¹.

Escalón 6: asma persistente grave

Si a pesar del tratamiento persiste un mal control de la enfermedad, se debe considerar la administración de fármacos biológicos. En los casos de asma grave no controlada (AGNC) alérgica se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab). En pacientes con AGNC eosinofílica, se pueden utilizar fármacos biológicos anti-interleucina-5 (IL-5) mepolizumab, reslizumab y benralizumab o dupilumab que es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-4^{44,45}.

En caso de que la administración de fármacos biológicos fracase, se puede considerar la indicación de termoplastia endobronquial⁴⁶. Como último recurso terapéutico tenemos la administración de corticoides por vía sistémica, siempre en la dosis más baja y eficaz y durante el menor tiempo posible.

Otros tratamientos

Tabaquismo y control ambiental

El primer objetivo del control ambiental es conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello, se le debe informar sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabitación. La exposición a contaminantes ambientales y la exposición pasiva al humo de tabaco, por un lado, empeoran el curso del asma y, por otro, constituyen un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia⁴⁷. También se ha visto que la exposición al humo de cigarrillos electrónicos se relaciona con exacerbaciones asmáticas.

Algunos pacientes pueden presentar exacerbaciones con toma de AAS y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por lo que es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, ya que estas exacerbaciones son graves e incluso mortales. En el asma alérgica se debe evitar la exposición al alérgeno que produce la exacerbación asmática.

La vacunación antigripal y frente al neumococo ha mostrado utilidad al reducir el número y gravedad de las exacerbaciones¹.

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alérgicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante.

La inmunoterapia sublingual en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico reglado de mantenimiento, es capaz de disminuir el número de exacerbaciones de moderadas a graves y mejorar el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad. Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada¹.

La ventaja adicional de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia es mantener los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento.

TABLA 4

Habilidades básicas del paciente asmático

Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo aunque no tenga molestias
Saber las diferencias que existen entre inflamaciones y broncoconstricción
Diferenciar los fármacos «controladores» de la inflamación de los «aliviadores» de la obstrucción
Usar correctamente los inhaladores. Realizar después de la inhalación las medidas recomendadas para disminuir los efectos adversos locales
Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes. Combatir el tabaquismo activo y pasivo
Monitorizar los síntomas y, en algunos casos, también el flujo espiratorio máximo (PEF)
Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida del control)
Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis de asma

Adaptada de Guía española¹.

Educación en asma

La educación del paciente asmático haciéndole conocedor de las características de su patología es de vital importancia para el buen control de la enfermedad, ya que se asocia a una correcta adherencia terapéutica. De forma que podríamos decir que las medidas no farmacológicas también tienen un gran peso en el control del asma (tabla 4)¹.

Criterios de evaluación

Para el control de esta enfermedad, es muy importante la reevaluación del paciente, que se realizará mediante una visita médica en la que se evalúan los dominios de control actual y futuro de riesgo, la obstrucción del flujo aéreo (mediante espirometría forzada, siendo un valor de FEV₁ menor del 60% un factor de riesgo para exacerbaciones), los efectos adversos de los tratamientos y la adhesión terapéutica. Con el fin de facilitar esta evaluación, se han desarrollado cuestionarios fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente el test de control del asma (ACT)^{48,49} y el cuestionario de control del asma (ACQ)^{50,51}.

El ACT (fig. 4) está más orientado a su uso en la clínica diaria, con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con un asma bien controlada, una puntuación entre 19 y 16 con un asma parcialmente o no bien controlada y una puntuación igual o inferior a 15 con un asma mal controlada^{48,49}.

En la ACQ, la puntuación para el asma bien controlada es inferior a 0,5; para el asma parcialmente controlada entre 0,5 y 0,99 y para el asma mal controlada superior a 1. Sin embargo, estos cuestionarios no deben ser empleados como única herramienta para la detección del asma mal controlada⁵².

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa? **Puntuación**

Siempre 1	La mayoría del tiempo 2	Algo del tiempo 3	Un poco de tiempo 4	Nunca 5	
--	--	--	--	--	--

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?

Más de una vez al día 1	Una vez por día 2	De 3 a 6 veces por semana 3	Una o dos veces por semana 4	Nunca 5	
--	--	--	---	--	--

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más noches por semana 1	2 o 3 veces por semana 2	Una vez por semana 3	Una o dos veces 4	Nunca 5	
--	---	---	--	--	--

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 o más veces al día 1	1 o 2 veces al día 2	2 o 3 veces por semana 3	Una vez por semana o menos 4	Nunca 5	
---	---	---	---	--	--

5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

No controlada en absoluto 1	Mal controlada 2	Algo controlada 3	Bien controlada 4	Completamente controlada 5	
--	---	--	--	---	--

Total

Fig. 4. Asthma Control Test.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Guía Española para el Manejo del ASMA (GEMA 5.1). [Consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://www.gemasma.com>.

2. ● Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pendersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the global initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1220-9.

3. ● Franken MSS, García OAM, Pabón BD. Actualización del asma. *Revista Médica Sinergia*. 2021;6(10):e717.

4. ● GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706.

5. ● Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):39-51.

6. ● Álvarez N, Guillén F, Aguinaga I, Hermoso de Mendoza J, Marín B, Serrano I, et al. Estudio de prevalencia y asociación entre síntomas de asma y obesidad en la población pediátrica de Pamplona. *Nutr Hosp*. 2014;30:519-25.

7. ● Elizalde I, Guillén F, Aguinaga I. Factores asociados al asma en los niños y adolescentes de la zona rural de Navarra (España). *Aten Primaria*. 2018;50:332-9.

8. ● López P, Gandarilla AM, Díez L, Ordozabal M. Evolución de la prevalencia de asma y factores demográficos y de salud asociados en población de 18-64 años de la Comunidad de Madrid (1996-2013) *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:e1-e14.

9. ● Vila-Rigat R, Panadès R, Hernández E, Sivecas J, Blanché X, Muñoz-Ortiz L, et al. Prevalence of work-related asthma and its impact in Primary Health Care. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):449-55.

10. ● Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2. doi: 10.3402/ecrj.v2.24643. eCollection 2015.

11. ● World Health Organization. (2016). Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization. [Consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250141>.

12. ● Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019: Special Report on global exposure to air pollution and its disease burden. Boston, MA: Health Effects Institute. [Consultado Feb 2022]. Disponible en: https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/soga_2019_report.pdf

13. ● Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*. 2010;152(4):232-7.

14. ● Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242:31-50.

15. ● Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:451-62.

16. ●● GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021 update. [Consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

17. ● NAEP-EP 2007. Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. [Consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/science/national-asthma-education-and-prevention-program-naepp>

18. ● Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1016-8.

19. ● Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:544-8.
20. ● Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32:545-54.
21. ● Dusser D, Montani D, Chanez P. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007;62:591-604.
22. ● Shahidi N, FitzGerald JM. Current recommendations for the treatment of mild asthma. *J Asthma Allergy.* 2010;3:169-76.
23. ● 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.
24. ● Munesarao J, Hassali MZ, Ibrahim B, Saini B, Hyder IA, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res.* 2019;20(1):183.
25. ● Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
26. ● Kitch BT, Paitiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest.* 2004;126:1875-82.
27. ● Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax.* 1992;47:162-6.
28. ● Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P; on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report 1999. *CMAJ.* 1999;161Suppl11:S1-S12.
29. ● Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:344-50.
30. ● Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, Pavord ID. Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *Prim Care Respir J.* 2013;22:344-52.
31. ●● SEPAR Manual del Médico Residente en Neumología. 4ª ed. Madrid: EIOSalud; 2021.
32. ● Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361(9363):1071-6.
33. ● 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.
34. ● Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax.* 2005;60:730-4.
35. ● Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:140-4.
36. ● Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006;144:904-12.
37. ● Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010;65(1):39-43.
38. ● 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.
39. ● Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:836-44.
40. ● Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003;16:237-40.
41. ● Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
42. ● Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Rin-goet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68:322-9.
43. ● Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med.* 2014;2:657-70.
44. ● Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2486-96.
45. ● Rabe JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-85.
46. ● Torrego A, Solà I, Muñoz AM, Roqué I, Figuls M, Yepes-Núñez JJ, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD009910.
47. ● Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
48. ● 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 test. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.
49. ● Vega JM, Badiola X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma.* 2007;44:867-72.
50. ● Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14:902-7.
51. ● Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López A, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther.* 2008;30:1918-31.
52. ● 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.