

Manejo del asma en el adulto

Sumario

- 1** Concepto, diagnóstico y clasificación de la gravedad del asma. **2** Prevención del asma.
3 Tratamiento del asma. **4** Asma en situaciones especiales. **5** Seguimiento. **6** Exacerbación o crisis asmática.
7 El papel del Omalizumab. **8** Seguridad de los tratamientos del asma. **9** Dispositivos disponibles para los distintos principios activos utilizados en el tratamiento del asma.

Presentación

El asma es un problema de salud que afecta a unos 300 millones de individuos. Su prevalencia oscila entre un 2% (Estonia) y un 12% (Australia). Según la "Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009"¹, hasta un 52% de las personas con asma no han sido diagnosticadas y un 26% de ellas, a pesar de padecer síntomas frecuentes, no siguen ningún tipo de tratamiento. En España, el Estudio Europeo del Asma (ECRHS) recoge datos de prevalencia en cinco provincias, que oscilan desde el 1% en Huelva hasta el 4,7% en Albacete, inferior a la de los países anglosajones y centroeuropeos². Desde 1980, la prevalencia del asma ha ido aumentando progresivamente, por lo que se han llevado a cabo diversos programas dirigidos a mejorar la prevención, diagnóstico y control de esta patología. En las últimas décadas (1960 a 2005), se ha producido un descenso significativo de la mortalidad por asma, debido a la mejora y control de la misma. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de mortalidad por asma en España se ha reducido en este periodo de 9,36 a 2,22 por cien mil habitantes³. No obstante, este descenso de la mortalidad no se correlaciona con un descenso de la prevalencia del asma, ya que el número

de personas con asma ha aumentado en este periodo (ECRHS-II)⁴.

El impacto socioeconómico asociado a esta patología es elevado, no sólo por los gastos generados de forma directa (ingresos hospitalarios, farmacia, etc), sino también por los de forma indirecta (bajas laborales, muertes prematuras, etc) y se relaciona tanto con los pacientes con asma controlado como con los no tratados. En los países desarrollados este coste supone un 1-2% del presupuesto sanitario y la mayor parte del gasto (aproximadamente un 70%) se atribuye al mal control del asma.

El objetivo de este Sacylite es analizar la evidencia sobre eficacia, seguridad y uso de los tratamientos en el manejo del asma del adulto y reducir la variabilidad en la práctica clínica habitual.

Las recomendaciones se basan en revisiones sistemáticas y metaanálisis y en los documentos de las guías consultadas, así como Guía Española del Manejo del Asma (**GEMA 2009**)¹, Global Initiative for Asthma (**GINA**)⁵, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN 2009**)⁶, British Thoracic Society (**BTS 2009**)⁷, National Institute for Health and Clinical Excellence (**NICE 2008**)⁸ y Clinical Knowledge Summaries (**Prodigy 2007**)⁹.

Resumen

- El tratamiento del asma debe ser **escalonado e individualizado**. El objetivo es el **control** de los síntomas del paciente con el menor número de fármacos posible.
- **En el ASMA INTERMITENTE**, se recomienda el uso de **β-2 adrenérgicos de acción corta (BAAC)**.
- **En el ASMA PERSISTENTE LEVE** el tratamiento de elección es un **glucocorticoide inhalado (GCI) a dosis bajas o medias en monoterapia** y la dosis se establecerá según la gravedad.
 - Los **antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)** sólo estarían indicados como tratamiento alternativo en pacientes que no pueden tomar GCI, con dificultades en la técnica de inhalación o que tengan alguna contraindicación a los mismos.
- **En el ASMA PERSISTENTE MODERADA**, la terapia recomendada es la asociación de un **GCI a dosis bajas o medias más un beta adrenérgico de acción larga (BALD)**. Si fracasa el tratamiento con BALD, se interrumpirá y se valorará un aumento de la dosis de GCI.
 - Los **BALD**, por problemas de seguridad, **nunca deben utilizarse en monoterapia** y sólo deben administrarse a los pacientes que estén ya en tratamiento con GCI.
 - Los **ARLT** son **menos efectivos** que los **BALD**, que los **GCI en monoterapia**, o que la utilización de **GCI + BALD**.
- **En el ASMA PERSISTENTE GRAVE**, la recomendación es un **GCI a dosis altas** asociado o no a un **GC oral**, según el estadio de la gravedad y valorar derivación al **especialista**. También se pueden considerar otros tratamientos alternativos.
- En pacientes con **asma sintomático en cualquier escalón terapéutico**, se recomienda el uso de **β-2 adrenérgicos de acción corta a demanda**.
- En el tratamiento de la **CRISIS ASMÁTICA LEVE-MODERADA**, se utilizan **β-2 adrenérgicos** administrados con sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora.
- En la **EXACERBACIÓN MODERADA-GRAVE**, se recomienda la administración de **glucocorticoides sistémicos** de forma precoz y **oxígeno** a la mínima concentración que permita una SaO₂ > 90%.
- Solo se debe iniciar tratamiento con **Omalizumab** en centros especializados, con experiencia de evaluación y manejo del asma grave y complicado y en pacientes que cumplan ciertas características.
- Los **ARLT** se deben utilizar con especial precaución por su asociación con **eventos neuropsiquiátricos**.

1 Concepto, diagnóstico y clasificación de la gravedad del asma¹

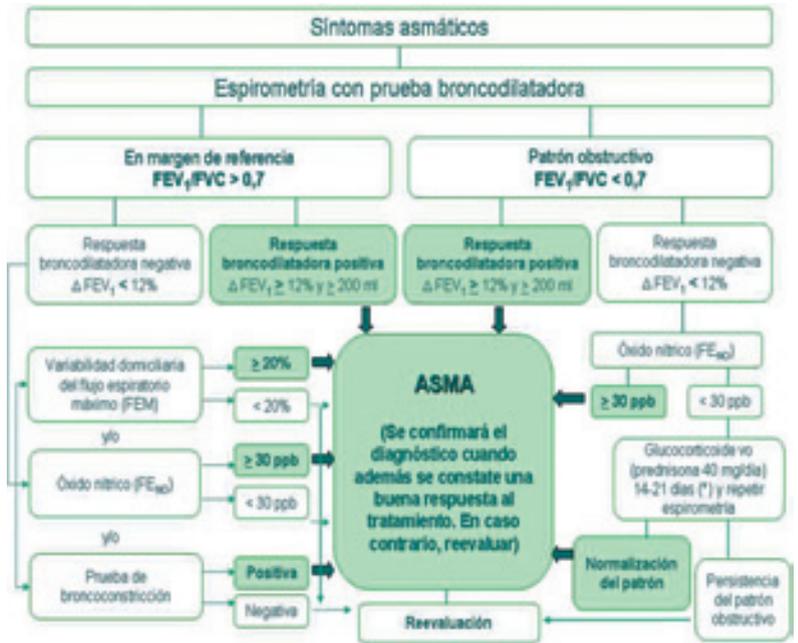
Es una enfermedad **inflamatoria crónica** de las vías respiratorias, en la que intervienen células y mediadores de la inflamación, y que cursa con alteraciones funcionales como **hiperrespuesta bronquial (HRB)**, condicionada a veces por factores genéticos y **obstrucción variable al flujo aéreo**, total o parcialmente reversible. No está bien establecida la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma.

El diagnóstico clínico de asma habitualmente es sintomático, con episodios de fatiga o disnea, sibilancias, accesos de tos y opresión torácica, aunque se debe confirmar con medidas de **afectación funcional** (obstrucción del flujo aéreo, reversibilidad, variabilidad e hiperrespuesta bronquial) mediante **espirometría**, de primera elección. Los parámetros que se determinan son la capacidad vital forzada (**FVC**) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (**FEV₁**). Se considera que existe **obstrucción** cuando el cociente **FEV₁/FVC < 0,7**. Ante una espirometría no diagnóstica, se debe realizar una **prueba de broncodilatación**.

Se debe sospechar el diagnóstico de asma si existe:

- una variabilidad del **PEF diario** (flujo espiratorio máximo) **>20%**,
- una fracción elevada del **óxido nítrico exhalado (FE_{NO})** en pacientes que no han tomado glucocorticoides, sobre todo si se asocia a una reducción de FEV₁.

ALGORITMO DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA¹ (Figura 1)



(*) Como alternativa pueden utilizarse GCI a dosis muy altas 1.500-2.000 µg de fluticasona en 3 ó 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; FE_{NO}: fracción de óxido nítrico exhalado; ppb: partes por billón. Fuente: Guía GEMA

CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA SEGUN SÍNTOMAS CLÍNICOS ANTES DEL TRATAMIENTO^{1,5}

Estas dos clasificaciones no son excluyentes, sino complementarias. En esta tabla se recoge la correlación de ambas escalas.

Tabla 1. Clasificación según las Guías GINA y GEMA de la severidad del asma antes de iniciar el tratamiento

| GINA 2009 | GEMA 2009 |
|---|---|
| INTERMITENTE | |
| Síntomas < 1 vez/sem. Breves exacerbaciones. Síntomas nocturnos ≤ 2 veces/mes • FEV ₁ o PEF ≥ 80% teórico. • Variabilidad PEF o FEV ₁ < 20%. | Ningún síntoma diurno ó ≤ 2 días/sem. Ninguna exacerbación. Síntomas nocturnos ≤ 2 veces/mes. • FEV ₁ o PEF > 80% teórico. Ninguna limitación de la actividad. No precisa casi medicación de alivio (≤ 2 días/sem). |
| PERSISTENTE LEVE | |
| Síntomas > 1 vez/sem pero < 1 vez/día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 2 veces/mes. • FEV ₁ o PEF ≥ 80% teórico. • Variabilidad PEF o FEV ₁ < 20-30%. | Síntomas diurnos > 2 días/sem. ≤ 1 exacerbación/año. Síntomas nocturnos > 2 veces/mes. • FEV ₁ o PEF > 80% teórico. Alguna limitación de la actividad. Medicación de alivio > 2 días/sem pero no a diario. |
| PERSISTENTE MODERADA | |
| Síntomas diarios. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 1 vez/sem. • FEV ₁ o PEF 60-80% teórico. • Variabilidad PEF or FEV ₁ > 30%. Uso diario de BAAC | Síntomas diarios. ≥ 2 exacerbaciones/año. Síntomas nocturnos > 1 vez/sem. • FEV ₁ o PEF > 60% - < 80% teórico. Bastante limitación de la actividad. Medicación de alivio diaria. |
| PERSISTENTE GRAVE | |
| Síntomas diarios. Frecuentes exacerbaciones. Frecuentes síntomas nocturnos. • FEV ₁ o PEF ≤ 60% previsto. • Variabilidad PEF o FEV ₁ > 30%. Limitación de la actividad física. | Síntomas continuos (varias veces al día). Exacerbaciones ≥ 2 veces/año. Frecuentes síntomas nocturnos. • FEV ₁ o PEF ≤ 60% teórico. Mucha limitación de la actividad. Medicación de alivio varias veces al día. |

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; sem: semana; BAAC: β-2 adrenérgicos de acción corta

La **gravedad** del asma debe establecerse al inicio, cuando el paciente aún no ha recibido tratamiento. Dicha gravedad se valorará en función de los síntomas diurnos, nocturnos, medicación de rescate o alivio, limitación de la actividad, función pulmonar, exacerbaciones, etc.

El **control** será evaluado de forma **periódica** y el **objetivo del tratamiento** consiste en alcanzar y mantener el control clínico. Este se define como:

- escasos síntomas diarios (≤ 2 semana),
- sin limitaciones de las actividades diarias, incluyendo el ejercicio,
- sin síntomas o despertares nocturnos,
- baja necesidad de tratamiento de rescate (≤ 2 semana),
- función pulmonar normal o casi normal,
- sin exacerbaciones.

CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA SEGÚN SÍNTOMAS CLÍNICOS ANTES DEL TRATAMIENTO^{1, 6, 7}

GEMA¹ plantea **6** escalones en el tratamiento del asma **SIGN**⁶, **BTS**⁷ y **NICE**⁸ plantean **5** escalones con tratamientos más agresivos a partir del escalón 3.

Tabla 2. Clasificación de la gravedad del asma relacionada con el control de la enfermedad. Escalones

| | INTERMITENTE | PERSISTENTE | | |
|--|------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| | | Leve | Moderada | Grave |
| GEMA ¹ | Escalón 1 | Escalón 2 | Escalón 3 ó 4 | Escalón 5 ó 6 |
| SIGN ⁶ / BTS ⁷ | Escalón 1 | Escalón 2 | Escalón 3 | Escalón 4 ó 5 |

NICE⁸ se adhiere a las recomendaciones de los escalones descritos en **las guías británicas del manejo del asma: BTS**⁷ y **SIGN**⁶.

2 Prevención del asma

Se recomienda:

- La lactancia materna, ya que contribuye a disminuir las sibilancias del lactante.
- Abstención del hábito tabáquico en padres fumadores, para evitar riesgos en la salud de sus hijos.
- **Paracetamol** como analgésico y antipirético de elección para adultos con asma, por el potencial riesgo de intolerancia o alergia a AINEs.
- Los fármacos de elección para la prevención del asma por el ejerci-

cio físico son los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta, en administración previa de unos 10-15 minutos¹.

En Castilla y León y en la mayoría de las Comunidades Autónomas, los pacientes con enfermedades pulmonares son uno de los grupos diana de la campaña de gripe estacional. Se aconseja la vacunación antigripal y antineumocócica en asma moderada y severa. No obstante, la vacunación antigripal y neumocócica no han demostrado eficacia en la prevención de la exacerbación del asma o en la mejora del control de la misma^{1,5,10}.

3 Tratamiento del asma

La **educación** del paciente asmático es fundamental para reducir el riesgo de padecer una exacerbación y aumentar su calidad de vida. Se deben aportar al paciente **los conocimientos** (gravedad de su asma e implicación, autocontrol de su enfermedad,...) y **las habilidades** (adecuada administración de los fármacos, mejora de la adherencia al tratamiento, manejo de las agudizaciones,...) necesarias para un buen control de su enfermedad, ya que las acciones únicamente informativas no han mostrado ser eficaces. El programa educativo debe ir acompañado de **planes de acción**, instrucciones escritas de forma individualizada para cada paciente, que aborden tanto el tratamiento habitual en situaciones de **asma estable** como las acciones a tomar en caso de **deterioro** de dicho asma¹.

El **tratamiento farmacológico** del asma es **escalonado** según la gravedad del proceso, se subirá o se bajará de escalón para garantizar un buen control de la enfermedad.

Los objetivos¹ del tratamiento farmacológico del asma son:

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Requerir rescate con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta ≤ 2 días/sem.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal y prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.

Los **fármacos** que se utilizan en el tratamiento del asma son:

- **Medicamentos de control o mantenimiento**, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados y son: **glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos (ARLT), agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (BALD): salmeterol y formoterol**, y en casos graves otros medicamentos como **teofilina de acción retardada**,...
- **Los medicamentos de alivio o rescate** se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida: **los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (BAAC) inhalados y los anticolinérgicos inhalados**.

Existen ciertas medidas válidas para todos los grados de severidad del asma:

- **Medidas no farmacológicas**
- **Los BAAC**, como medicación de rescate, a demanda en todos los pacientes con asma sintomática^{5,6}.
- **Los GCI** son el **tratamiento de elección como tratamiento de fondo**. Antes de añadir un nuevo fármaco, **se debe revisar la adherencia, y si es correcta la técnica de inhalación, así como evitar en lo posible los factores desencadenantes**.

ASMA INTERMITENTE

Corresponde al **escalón 1** de las guías referenciadas en este documento. Se recomienda **sólo** medicación **de rescate** o **a demanda** con **BAAC (salbutamol o terbutalina)**^{1, 5-9}.

Se administran para los síntomas diurnos ocasionales, leves y son

de acción corta. Cuando se requiere rescate **más de 2 días/sem**, se considera que el **control es inadecuado** y se precisa iniciar o aumentar la terapia de mantenimiento. **Los anticolinérgicos inhalados** son menos efectivos que los BAAC y solo se utilizarán como medicación **de rescate** en **intolerancia** a los BAAC¹¹.

ASMA PERSISTENTE LEVE^{1,6,8}:

Corresponde al **escalón 2** de las guías citadas en este Saclyte.

| GEMA 2009 ¹ | SIGN 2009 ⁶ /BTS 2009 ⁷ | NICE 2008 ⁸ |
|--|--|---|
| Tratamiento de elección: -GCI dosis bajas -Tratamiento alternativo: ARLT: montelukast o zafirlukast | Tratamiento de elección: -GCI dosis bajas-medias. Iniciar a la dosis de GCI apropiada a la severidad de la enfermedad | Tratamiento de elección: -GCI (se adhiere a las recomendaciones de la BTS/SIGN). |

GCI: glucocorticoide inhalado; ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos

Tabla 3.

Recomendaciones de tratamiento para el segundo escalón según diversas guías

A continuación se muestran **las dosis equipotentes** de los GCI más utilizados¹:

| Fármaco | Dosis baja (µg/día) | Dosis media (µg/día) | Dosis alta (µg/día) |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Beclometasona dipropionato | 200-500 | 501-1.000 | 1.001-2.000 |
| Budesonida | 200-400 | 401-800 | 801-1.600 |
| Fluticasona | 100-250 | 251-500 | 501-1.000 |
| Ciclesonida | 80-160 | 161-320 | 321-1.280 |

Tabla 4.

Dosis equipotentes de los GCI

En la guía SIGN⁶ se recomienda introducir los **GCI** ante cualquiera de las siguientes situaciones:

- si el paciente se encuentra sintomático ≥ 3 veces a la semana y utiliza BAAC ≥ 3 veces a la semana,
- exacerbaciones de asma en los dos últimos años,
- si el paciente se despierta por los síntomas al menos una noche a la semana.

El grupo revisor de la NICE⁸ realizó una **revisión sistemática** de **22 ensayos clínicos (ECA)** que comparaba **GCI a dosis bajas** y concluyó que **no existían diferencias clínicas** entre los mismos.

Estudios clínicos han demostrado que los **ARLT** tienen un pequeño y variable efecto broncodilatador, reducen los síntomas (incluyendo la tos), mejoran la función pulmonar y disminuyen la inflamación aérea y las exacerbaciones asmáticas. Sin embargo, a largo plazo los **GCI** son **más efectivos** y el grado de **control es mejor**^{1,8}. En una **revisión sistemática**¹² se observaron resultados similares; los **GCI** a dosis de 400 mcg/día de beclometasona o equivalente fueron **más efectivos** que los

ARLT en la reducción de exacerbaciones, despertares nocturnos, uso de β -2 adrenérgicos, y síntomas diarios. Además, se encontró un mayor número de abandonos en el grupo tratado con ARLT.

Por otro lado, la **FDA** ha alertado sobre la aparición de **acontecimientos neuropsiquiátricos** asociados con el uso de los ARLT y aconseja **precauciones** en su utilización¹³.

Los GCI son los medicamentos más **eficaces** para el tratamiento de mantenimiento del **asma persistente**, en el control de los síntomas y para reducir el riesgo de las exacerbaciones⁶.
 El tratamiento de **elección** en el asma **persistente leve** es un **GCI a dosis bajas-medias**, iniciando la dosis según gravedad¹.
Los ARLT sólo estarían indicados como **tratamiento alternativo** a los GCI, pacientes con grandes dificultades en la técnica de inhalación o que tengan alguna contraindicación a los mismos. En el asma persistente leve **no existe evidencia** de beneficio para recomendar los **BALD**: salmeterol y formoterol⁶.

ASMA PERSISTENTE MODERADA^{1,6,7}

Se correlacionaría con los escalones **3 y 4** de la **GEMA**¹ y el **3** de **SIGN**⁶ y **NICE**⁸. El escalón **4** de **SIGN**⁶ y **NICE**⁸ ya se corresponde con **asma persistente grave**.

Tabla 5. Correspondencia entre el grado de asma persistente moderada y los escalones 3 y 4

| | GEMA 2009 ¹ | SIGN 2009 ⁶ /BTS 2009 ⁷ | NICE 2008 ⁸ |
|------------------|---|--|--|
| Escalón 3 | Tratamiento de elección - GCI dosis bajas + BALD Tratamiento alternativo - GCI dosis medias - GCI dosis bajas + ARLT | - GCI dosis bajas-medias + BALD (valorar respuesta) - Si hay beneficio, pero no hay un buen control , seguir con BALD y aumentar la dosis de GCI - Si no responde a BALD , interrumpir los mismos y aumentar los GCI , y si el control sigue inadecuado, dar ARLT o teofilinas | Tratamiento de elección: -GCI (no se especifica dosis) + BALD o aumentar la dosis de GCI Tratamiento alternativo: Añadir ARLT, teofilinas, etc |
| Escalón 4 | Tratamiento de elección - GCI dosis medias + BALD Tratamiento alternativo - GCI dosis medias + ARLT | El tratamiento en este escalón en la SIGN, se podría considerar ya como un asma grave | El tratamiento en este escalón en la NICE, se podría considerar ya como un asma grave |

En este tipo de asma, el **tratamiento de elección** es la asociación de un **GCI con un BALD**. Los BALD son fármacos de elección a añadir cuando el asma no se controla con dosis bajas o medias de GCI. Si se usan **GCI + BALD**, parece que disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y la utilización de medicación de alivio. Este abordaje en el tratamiento, puede ser más favorable que aumentar la dosis de **GCI**, aunque se recomienda hacer una valoración individualizada.

SIGN⁶ y NICE⁸:

- dan mayor importancia a la respuesta de los **BALD** y proponen su retirada en caso de falta de respuesta;
- la escalada de dosis de **GCI** es **más acusada** si no existe un buen control del asma. En la guía **GEMA** las dosis medias se recomiendan en un escalón superior (escalón 4) y las dosis bajas en uno más inferior (escalón 3).

NICE⁸ ha realizado varias revisiones sobre los tratamientos del asma en estos pacientes:

- En **24 ECA**, se compararon diferentes **GCI a dosis altas** y **no** se encontraron **diferencias clínicas** entre ellos.
- En **6 ECA** se comparó el uso de **GCI + BALD** respecto a **GCI en monoterapia a dosis altas**. Se encontró que la adición de un **BALD** fue **superior** de forma estadísticamente significativa en cuanto a la función pulmonar, síntomas, el uso de medicación de rescate y las exacerbaciones asmáticas en relación **al incremento de la dosis de GCI**.
- En **9 ECA** se analizaron **GCI + BALD** frente a **GCI en monoterapia**

pia a dosis similares. Se observaron **mejoras significativas** en la función pulmonar, en los síntomas de asma y en el uso de medicación de rescate a favor de **los GCI + BALD**; en cuanto a **las exacerbaciones** no se encontró **beneficio** y no se vieron **diferencias significativas** en los **efectos adversos**⁸.

Se ha encontrado en diversos **estudios** un aumento del **riesgo de eventos graves relacionados con el asma** por el uso de BALD (salmeterol y formoterol) en pacientes que no reciben tratamiento de fondo con GCI, riesgo corroborado con datos de **farmacovigilancia**.

Los BALD sólo deben administrarse a los pacientes con asma cuando estos ya estén en tratamiento con GCI.

LOS BALD NUNCA DEBEN UTILIZARSE EN MONOTERAPIA.

Se ha demostrado que los **ARLT**:

- **Son menos efectivos que los BALD** en la prevención de exacerbaciones, en la mejora de la función pulmonar, de los síntomas y en el uso de rescate con β_2 -agonistas^{9,14}.
- Son **menos efectivos** que los **GCI en monoterapia**, o que la utilización de **GCI + BALD**⁹.
- **No** parecen proporcionar **ninguna ventaja adicional sobre el aumento de la dosis de GCI** en el manejo del asma⁹.

Se ha demostrado que **teofilina** aunque precisó menos medicación de rescate, fue **menos eficaz** que el uso de **BALD** en mejoras diurnas y nocturnas del PEF y además se asoció con mayores efectos secundarios^{5,9}.

El tratamiento preferente en el asma persistente moderada son los BALD añadidos a los GCI.

ASMA PERSISTENTE GRAVE (tabla 6)^{1,6,7}:

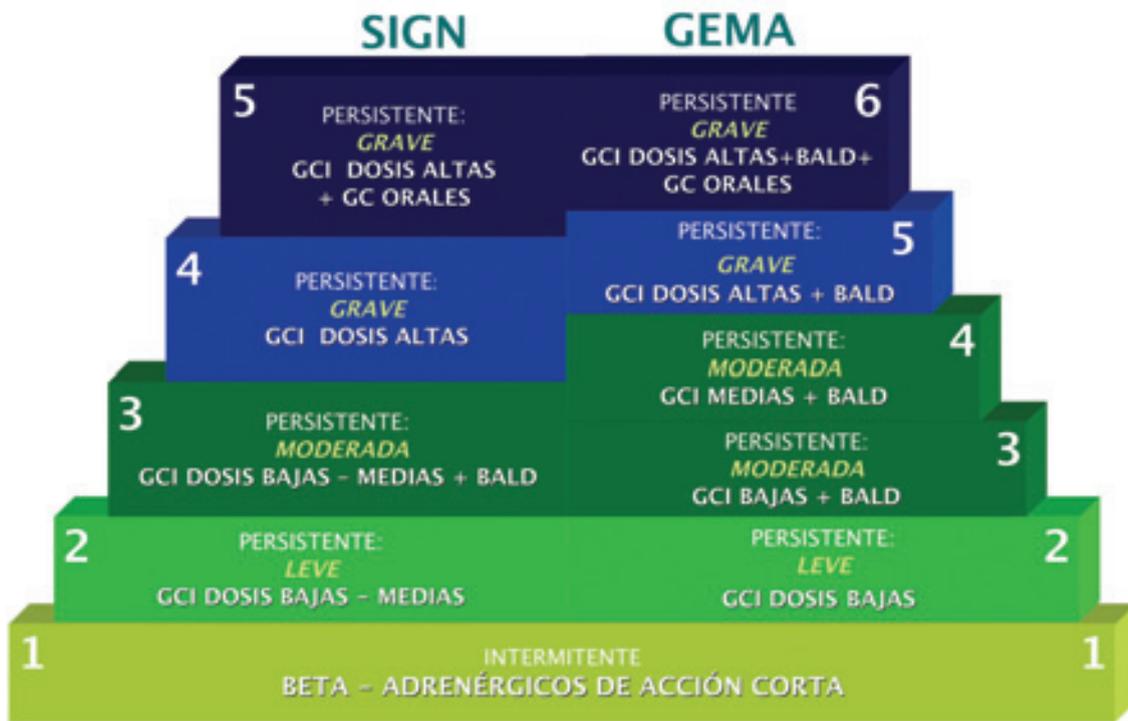
Se correlacionaría con los escalones **5 y 6** de la **GEMA**¹ y el **4 y 5** de **SIGN**⁶ y **NICE**⁸. El escalón **4** de las **GEMA**¹ se corresponde con un asma persistente moderado.

| | GEMA 2009 ¹ | SIGN 2009 ⁶ /BTS 2009 ⁷ | NICE 2008 ⁸ |
|-----------|---|--|---|
| Escalón 4 | El escalón 4 de la GEMA define un asma moderada, no grave | - GCI a dosis altas -Añadir ARLT, teofilinas, etc | - GCI dosis medias + BALD ó GCI dosis altas -Añadir ARLT, teofilinas, etc |
| Escalón 5 | Tratamiento de elección: - GCI dosis altas + BALD Tratamiento alternativo: Añadir ARLT y/o Teofilina y/o omalizumab | - GCI + GC orales -Considerar otros tratamientos para minimizar el uso de GC orales -Considerar derivación especialista | -Introducir GC orales asociado al tratamiento anterior |
| Escalón 6 | Tratamiento de elección: - GCI a dosis altas + BALD+ GC orales Tratamiento alternativo: -Añadir ARLT y/o Teofilina y/o omalizumab | El escalón 6 no se contempla ni en la Guía SIGN, ni en la NICE. | |

- En este estadio de gravedad del asma se administran **GCI a dosis altas en asociación o no con GC orales**.
- El tratamiento con **Omalizumab** es muy controvertido, ya que sólo se puede realizar **en pacientes asmáticos alérgicos mal controlados** y con unas **características muy específicas** (ver apartado 8).

En principio, en **el asma persistente grave** el tratamiento más adecuado es el **GCI a dosis altas en monoterapia**. Si con éstos no se controla la enfermedad, añadir **GC orales** e ir añadiendo otros tratamientos alternativos, como ARLT, teofilinas, etc.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA Y TRATAMIENTO PARA ALCANZAR EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD (Figura 2)



4 Asma en situaciones especiales

ASMA ALÉRGICA¹

Se recomienda valorar la **sensibilización** del paciente a los distintos alérgenos. En el asma alérgica bien controlada en los escalones 2-4 y con sensibilización por IgE frente a aeroalérgenos, se puede recomendar la **inmunoterapia** con los mismos.

ASMA Y EMBARAZO

En la mujer **embarazada** con asma se recomienda el tratamiento de mantenimiento del asma (**agonistas β2-adrenérgicos y glucocorticoides inhalados**), ya que el mal control del mismo puede ocasionar una crisis asmática grave con aumento de morbilidad materno-fetal^{1,5}.

5 Seguimiento

Al ser el asma una enfermedad que se presenta de forma variable, los pacientes deben ser evaluados con cierta periodicidad para asegurar el control adecuado de la enfermedad y ajustar la medicación según la gravedad. Conviene programar las visitas del paciente en situación de estabilidad clínica y no esperar a que aparezcan los síntomas o las exacerbaciones.

No existe suficiente evidencia sobre cuánto tiempo mantener la dosis de GCI antes de empezar a reducirla. Cuando se utilizan **GCI + BALD**, parece ser que es mejor ir **disminuyendo** la dosis de **GCI** y mantener el **BALD** y cuando el asma esté ya controlada, se considerará suprimir el **BALD**¹⁵. Si sólo se usan GCI, conviene **reducir la dosis** cada **3 meses** en un **25-50% siempre que el paciente esté controlado**^{6,7}. La dosis óptima de GCI debe ser la **dosis mínima capaz de mantener el control de la enfermedad**^{6,7}.

En pacientes con asma bien controlada en distintos grados de severidad, es posible reducir la dosis de GCI a la mitad sin comprometer el control¹⁶.

Tampoco existe suficiente evidencia sobre el momento óptimo de **suspensión** de la medicación de control. Se recomienda la suspensión tras **un año de control adecuado** con dosis bajas de mantenimiento, valorando la historia de su asma bronquial y reiniciando el tratamiento si aparecen de nuevo los síntomas¹⁵.

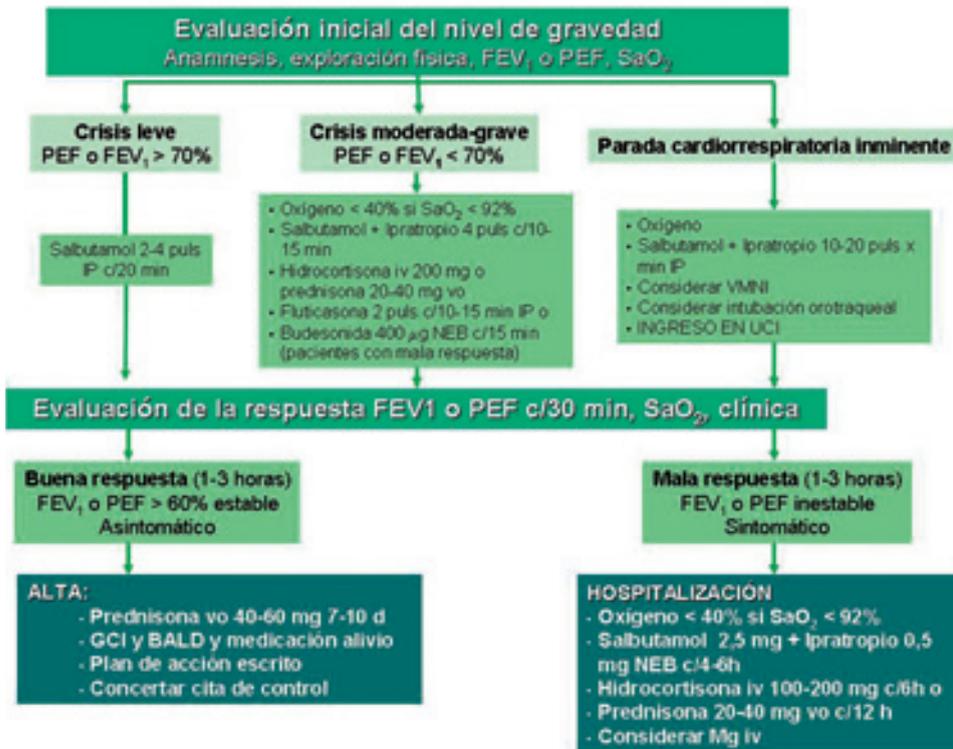
En cada visita hay que realizar también tareas de reeducación del paciente, reforzando sobre todo el plan de automanejo, revisando la adherencia al tratamiento, la adecuada técnica inhalatoria e intentar evitar los desencadenantes, con especial énfasis en el consejo de deshabituación tabáquica.

6 Exacerbación o crisis asmática¹

La **evaluación** de cualquier exacerbación de asma debe incluir la identificación de signos y antecedentes de **crisis de riesgo vital** y la utilización de medidas objetivas (**PEF o espirometría**) para cuan-

tificar el grado de obstrucción al flujo aéreo.

En el **tratamiento** de la crisis asmática hay que tener en cuenta la gravedad de la misma¹:

Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto¹ (Figura 3)

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; puls: pulsaciones; c/: cada; min: minuto; mg: miligramo; iv: intravenoso; µg: microgramo; d: día.

Fuente: Guía GEMA 2009

7 El papel del Omalizumab^{1,6,17}

Existen casos específicos, muy concretos y seleccionados de **asma alérgica grave persistente mal controlada** con **GCI a dosis altas y BALD**, en los que se puede considerar la administración de un **anticuerpo monoclonal anti-IgE: omalizumab** por vía subcutánea, para disminuir las exacerbaciones y los síntomas diarios¹.

Sólo se usará **omalizumab** en **adultos y niños > 6 años** (en niños de 6-12 años ha sido aprobado recientemente por la EMEA), en

tratamiento con **altas dosis de GCI y BALD**, sintomáticos, con alteración de la función pulmonar (FEV₁ < 80%), con alergia como causa importante de su asma, test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas. El tratamiento se considerará únicamente en pacientes con asma mediada por IgE¹⁷.

Cuando se considere iniciar tratamiento con Omalizumab, se realizará en centros especializados con experiencia en evaluación y manejo del asma grave y complicado⁶.

8 Seguridad de los tratamientos del asma

SEGURIDAD DE LOS BALD EN EL ASMA (ver tabla 7)

Los **efectos secundarios** de la terapia con **BALD** incluyen estimulación cardiovascular, temblor muscular e hipokalemia.

Según la evidencia consultada, el uso de BALD: **salmeterol (SM) y formoterol (FM)** se asocia a un incremento de **eventos adversos graves (EAG)** relacionados con el asma.

La **FDA** en el año 2005¹³ publicó varias alertas que advertían del riesgo de complicaciones graves del asma y muerte en pacientes tratados con **FM** y **SM**. La FDA solicitó la revisión de sus fichas técnicas y la ampliación de la información referente a un posible incremento del riesgo. En el año 2008 se realizó un **meta-análisis**¹⁸ en el que se encontraron **20 muertes** relacionadas con asma, **16** en los tratados con **BALD** y **4** en los **no-BALD**, siendo el número de **pacientes tratados y no tratados con BALD** semejante.

Hay **dos revisiones sistemáticas Cochrane**^{19,20} (ver Tabla 7) en las que se valoran los efectos en **morbimortalidad** producidos por **SM y FM** en relación con **placebo o BAAC y otras dos**^{21,22}, en las que se valoran los EAG, mortales y no mortales producidos por **FM o SM + GCI vs GCI en monoterapia**. Se ha publicado recientemente otra **revisión sistemática**²³, en la que se valoran los **EAG en pacientes con asma crónico en tratamiento con FM + GCI** (budesonida o beclometasona) **vs SM + GCI** (fluticasona).

Existen cuatro meta-análisis que valoran estos efectos por el uso de BALD en pacientes asmáticos^{18,24-26}; **dos de ellos** patrocinados por dos compañías farmacéuticas (**GlaxoSmithKline y AstraZeneca**)^{25,26}. Los **BALD** se asociaron con un incremento del riesgo en la variable combinada principal. El riesgo no aparece cuando los **BALD** son utilizados concomitantemente con **GCI**.

Tabla 7. Revisiones sistemáticas y metaanálisis con problemas de seguridad con el uso de los BALD

| FARMACO | AUTOR/TIPO DE ESTUDIO | RESULTADOS DE LAS VARIABLES |
|--|---|---|
| SM vs placebo o BAAC | RS Cochrane ¹⁹ (2008) 34 ECA, (n=62.630) | -En los tratados con SM, se observó mayor número de muerres por todas la causas pero sin DS . -Los EAG no mortales fueron significativamente mayores con SM vs placebo (OR:1,14; IC 95%:1,01-1,28). |
| FM vs placebo o BAAC | RS Cochrane ²⁰ (2009) 22 ECA (n=8.032) | -Los EAG no mortales fueron más frecuentes significativamente en el grupo tratado con FM que con placebo (OR:1,57; IC 95%:1,05-2,37) (por cada 179 pacientes tratados en 16 semanas ocurrió 1 EAG) y no parecen reducirse cuando el tratamiento se asocia a GCI. No se encontraron DS en los EAG fatales o no fatales en el tratamiento con FM vs salbutamol o terbutalina . -El aumento de EAG fue mayor en niños que en adultos. |
| FM + GCI vs GCI | RS Cochrane ²¹ (2009) 21 ECA (7 en niños) n=10.816 (2788 niños) | -Hubo un mayor número de muertes (una de ellas relacionada con asma) en el grupo tratado con FM + GCI en comparación con GCI (4 vs 0), sin DS. Los EAG no mortales por cualquier causa y por asma no mostraron DS en los tratados con FM , tanto en adultos como en niños, aunque fueron > en estos últimos. |
| SM + GCI vs GCI | RS Cochrane ²² (2009) 33 ECA (n=11.956) | -No se observaron DS en mortalidad (6 muertes con SM + GCI vs 5 con GCI). -Los EAG no mortales en adultos fueron superiores en el grupo de tratamiento con SM + GCI vs GCI en monoterapia, pero sin DS . |
| FM + budesonida ó beclometasona vs SM + fluticasona | RS Cochrane ²³ (2010) 8 ECA (n=6163) | -Hubo 2 muertes, 1 en cada grupo de tratamiento, pero ninguna se relacionó con el asma. - No hubo DS entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a EAG no mortales, por cualquier causa (2,6% vs 2,3%) o relacionados con el asma (0,6% vs 0,8%) en el grupo de FM y budesonida vs SM y fluticasona. -No hay suficiente evidencia para decidir si el FM y budesonida o beclometasona tienen un perfil de seguridad equivalente o diferente respecto a SM y fluticasona. |
| BALD (SM y FM) vs placebo | Salpeter ²⁴ (2006) Metaanálisis, 19 ECA(n=33.826) | -En el grupo de tratamiento con BALD se incrementaron de forma significativa las exacerbaciones severas con hospitalización (OR:2,6; IC 95%:1,6-4,3), las exacerbaciones con compromiso de la vida (OR:1,8; IC 95%:1,1-2,9) y las muerres relacionadas con el asma (OR:3,5; IC 95%:1,3-9,3). También se vieron aumentadas de forma significativa las hospitalizaciones con SM (OR:1,7; IC 95%:1,1-2,7) y FM (OR:3,2; IC 95%: 1,7-6,0). |
| Asociaciones (SM, fluticasona), (FM), (SM), y (FM, budesonida) | FDA ¹⁸ (2008) Metaanálisis 110 ECA, (n=60.954) | - El 43% de los pacientes son del ensayo SMART. -Se observan DS en la variable combinada primaria (RA:2,80; IC 95%:1,11- 4,49). Se observan DS con mayor frecuencia en los tratados con BALD sin GCI vs no-BALD (RA:3,63; IC 95%:1,51-5,75). En los tratados con BALD sin GCI vs GCI no se encontraron DS. -Hubo 20 muertes relacionadas con asma, 16 en los tratados con BALD y 4 en los no-BALD . |
| SM + GCI vs GCI solo | Bateman ²⁵ (2008) Metaanálisis 66 ECA (n=20.966) (patrocinado por GSK) | - Descenso de las exacerbaciones relacionadas con el asma severo en el tratamiento de GCI + SM vs GCI en monoterapia (RA:-0,025; IC 95%:-0,036 a -0,014). Sin embargo, no se vieron DS en las hospitalizaciones relacionadas con el asma. -Se encontró 1 muerte en ambos grupos de tratamiento. |
| FM vs no-FM FM + GCI vs GCI FM + GCI vs FM | Sears ²⁶ (2009) Metaanálisis 117 ECA (n=68.004) (patrocinado por AstraZeneca) | -Hubo 8 muertes relacionadas con asma entre los que tomaban FM (7 con GCI y 1 sin GCI) 2 en los No-FM (1 con GCI y 1 sin GCI) , pero los resultados fueron NS . -Los EAG relacionados con asma fueron significativamente menores entre los pacientes en tratamiento con FM vs No-FM (RR:0,68; IC 95%:0,57-0,81) y también fueron menores significativamente entre el grupo de FM + GCI vs No-FM + GCI . No hubo aumento en los EAG con aumento de la dosis de FM (9, 18 o 36 µg) - No hubo DS en muerres cardíacas y muertes relacionadas con el asma. |
| SM vs placebo | SMART ²⁷ (2006) ECA (n=26.355) | -La variable primaria combinada en la población global (muertes relacionadas con causas respiratorias, o experiencias que comprometen la vida) NO mostró DS en el grupo tratado (SM) vs grupo placebo. En cuanto a las variables secundarias en la población global, se encontraron DS en el combinado de muerte relacionado con el asma o experiencias que comprometen la vida (RR:1,71; IC 95%:1,01-2,89), en las muerres relacionadas con causas respiratorias (RR:2,16; IC 95%:1,06-4,41) y en las muerres relacionadas con asma (RR:4,37; IC 95%:1,25-15,34). -Respecto al subgrupo de población afro-americana , se observaron DS en la variable primaria (RR:4,1; IC 95%:1,54-10,90). También se encontraron DS en el combinado de muerte relacionada con asma o experiencias que comprometen la vida (RR:4,92; IC 95%:1,68-14,45), y en el combinado de todas las causas de muerte o experiencias que comprometen la vida (RR:2,17; IC 95%:1,06-4,41). |

EAG: eventos adversos graves, con hospitalización; GCI: glucocorticoides inhalados; SM: salmeterol; FM: formoterol; Tto: tratamiento; sem: semana; RS: revisión sistemática; DS: diferencias significativas; NS: no significativas; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; RA: diferencia absoluta del riesgo.

A raíz de los datos de seguridad encontrados en estudios como el ensayo SMART²⁷, realizado con SM, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ordenó modificar las fichas técnicas de SM²⁸ y FM²⁹ y sus asociaciones con GCI. Los ensayos con FM eran

de menor número de pacientes y de menor duración que en el ensayo SMART²⁷. Sin embargo, como SM y FM tienen el mismo mecanismo de acción, las agencias reguladoras de medicamentos plantearon similares **precauciones y recomendaciones** para ambos fármacos.

Tabla 8. Recomendaciones e información de seguridad de los BALD incluidas en las fichas técnicas de estos medicamentos^{28,29}:

- Los **BALD no** deben utilizarse en **monoterapia** para el tratamiento del asma.
- Se introducirán **en el tratamiento** una vez que el paciente recibe tratamiento con dosis **óptimas de GCI**. **La asociación GCI + BALD nunca se utilizarán como terapia de inicio.**
- **No se recomiendan** los **BALD** durante una **exacerbación** o empeoramiento agudo del asma, ya que pueden presentarse con mayor frecuencia exacerbaciones o reacciones graves de asma.
- Los **BALD no** deben utilizarse para **alivio** de síntomas **agudos** de asma. Los pacientes deben conocer y utilizar un BAAC en estas situaciones.
- Si la sintomatología **no mejora o empeora** con la introducción o en el transcurso del tratamiento con **BALD**, se aconseja **que** el paciente acuda a su médico. Si **no se obtienen beneficios**, se contemplará la **suspensión** de los mismos.

En el año 2010, la FDA debido al incremento del riesgo observado en diversos estudios, de los síntomas de las exacerbaciones severas de asma, con hospitalizaciones en pacientes adultos y pediátricos y muerte en algunos pacientes **asmáticos y en tratamiento con BALD**, solicita que las **fichas técnicas** de estos fármacos sean

revisadas y modificadas para aumentar la información sobre este posible aumento del riesgo.

Actualmente, emite **nuevas recomendaciones** de la información sobre los **BALD** que vienen a añadirse a las ya emitidas en años anteriores ³⁰.

Tabla 9.- Nuevas recomendaciones realizadas en 2010 por la FDA³⁰

- Queda **contraindicado** el uso de **BALD** en el tratamiento del asma en pacientes de todas las edades **sin tratamiento de fondo concomitante**, como **GCI**.
- Si es posible, se debe **interrumpir** el tratamiento con **BALD** una vez se ha conseguido **controlar** la enfermedad y se debe **mantener** una medicación de **fondo**, como GCI.
- Se recomienda **no usar BALD** en pacientes con asma **bien controlada** con una dosis **baja o media de GCI**.
- En pacientes **pediátricos y adolescentes** que precisen ambos fármacos, para garantizar la continuidad del tratamiento de fondo, se recomienda usar un producto de **combinación** a dosis **fija de BALD y de GCI**.

Los pacientes asmáticos en tratamiento con FM o SM deben estar tratados previamente con GCI a dosis óptimas

SEGURIDAD DE LOS BAAC:

La **AEMPS**, en **octubre de 2009**, ha emitido una información sobre **seguridad** respecto a una posible asociación entre BAAC y riesgo de **isquemia miocárdica**³¹:

- Cuando se utilizan estos fármacos en patología respiratoria en pacientes con enfermedad cardíaca grave, se debe considerar la monitorización de la función cardiorrespiratoria y estos acudirán a su médico ante síntomas de empeoramiento de la patología cardíaca, como disnea o dolor torácico.
- Dadas las propiedades farmacológicas, se ha considerado que existe plausibilidad biológica de que todos los BAAC pueden incrementar el riesgo de isquemia cardíaca, por lo que se ha recomendado que la información de estos medicamentos incluya contraindicaciones y advertencias sobre el riesgo de isquemia miocárdica similares a los del salbutamol.

SEGURIDAD DE LOS ANTILEUKOTRIENOS ^{5,13,32}

Han sido comunicados **eventos neuropsiquiátricos**, como **cambios del humor, conductas y pensamientos suicidas y suicidio**, en algunos pacientes en tratamiento con montelukast y zafirlukast, que han obligado a modificar su ficha técnica. La **FDA**¹³ solicitó a los fabricantes que incluyeran en la información de la **ficha técnica** de estos fármacos los efectos adversos encontrados.

Las notificaciones post-comercialización incluyeron casos de **eventos neuropsiquiátricos**, como agitación, agresión, ansiedad, anomalías del sueño y alucinaciones, depresión, insomnio, irritabilidad, agitación, pensamientos y conductas suicidas (incluyendo el suicidio) y temblor. Los profesionales sanitarios deben considerar la suspensión de estos fármacos ante la presencia de estos síntomas.

PROBLEMAS DE SEGURIDAD CON LOS CORTICOIDES

Efectos secundarios locales: **candidiasis orofaríngea y disfonía** (los más frecuentes); se reducen significativamente mediante el uso de cámaras espaciadoras⁵.

Los efectos secundarios sistémicos de un tratamiento a largo plazo con **altas dosis de GCI** incluyen entre otros la supresión adrenal, descenso de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma⁵.

No **existe evidencia** de riesgo de infecciones pulmonares, y por ello, los GCI no están contraindicados en pacientes con tuberculosis activa⁵.

En los pacientes que requieran **terapia a largo plazo con GC orales (más de tres meses)** o en tratamientos discontinuados (**3-4 por año**), podría existir riesgo de **efectos secundarios sistémicos**. Se **recomienda** por tanto **el control** de la **presión arterial**, la **glucosa** plasmática y urinaria y el **colesterol** y vigilar la **densidad mineral ósea**⁶.

PROBLEMAS DE SEGURIDAD DE LAS TEOFILINAS⁵

La utilidad de las teofilinas se encuentra limitada por sus **efectos secundarios**, sobre todo a **dosis altas** (≥ 10 mg/Kg peso). Entre los mismos se observan síntomas gastro-intestinales, como náuseas, vómitos (los más frecuentes), diarreas, arritmias cardíacas, y en ocasiones muerte.

SEGURIDAD DEL OMALIZUMAB

Con el uso de OM pueden presentarse reacciones locales, como **anafilaxia, broncoespasmo, hipotensión, síncope, urticaria y/o angioedema**. La anafilaxia suele manifestarse en la primera dosis, pero también puede ocurrir después de un año³³.

9 Dispositivos disponibles para los diferentes principios activos utilizados en el tratamiento del asma

Tabla 10. Dispositivos disponibles para los diferentes principios activos

| PRINCIPIO ACTIVO | AEROSOL | POLVO SECO |
|----------------------------|--|--|
| B2 AGONISTAS | | |
| Salbutamol (acción corta) | ICP 100 µg | Novolizer® 100 µg/d |
| Terbutalina (acción corta) | | Turbuhaler® 500 µg/puls |
| Formoterol (acción larga) | ICP 12 µg/puls | Aerolizer® 12 µg, inhal Novolizer 12 µg/d, 6µg/d Turbuhaler® 4,5 y 9 µg/puls |
| Salmeterol (acción larga) | ICP 25 µg/puls | Accuhaler® 50 µg |
| CORTICOIDES | | |
| Beclometasona | ICP 50-250 µg/puls | |
| Budesonida | ICP 50 , 100 y 200 µg/puls ICP Activado por la inspiración RibuJet® 200 µg | Aerolizer® 200 y 400 µg/inh Novolizer® 200 y 400 µg/puls Turbuhaler® 100, 200 y 400 µg/inh Easyhaler® 100, 200 y 400 µg/d |
| Fluticasona | ICP 50 y 250 µg/puls | Accuhaler®100 y 500 µg |
| Ciclesonida | ICP 160 µg | |
| ASOCIACIONES | | |
| Salbutamol+Beclometasona | ICP 100/ 50 µg/d | |
| Salmeterol+Fluticasona | ICP 25/50, 25/125 y 25/250 µg | Accuhaler®50 /100 µg/alv, 50 /250 µg/alv, 50/ 500 µg/alv |
| Formoterol+Budesonida | | Turbuhaler®4,5/160 µg, 4,5/80 µg, 9/320 µg |
| Formoterol+Beclometasona | ICP 6/100 µg | |

d: dosis; cáps:cápsulas; alv:alveolo; µg: microgramo; puls: pulsaciones;ICP: inhalador en cartucho presurizado.

Fuente de información: Remedios Abril 2010

Bibliografía

- Guía Española para el manejo del Asma. GEMA 2009. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-7.
- Evolución de la mortalidad por asma en España 1960-2005 Archivos de Bronconeumología 2009;45:123-8.
- Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II) Archivos de bronconeumología 2007;43:425-30.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. 2008. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British Guideline on the management of asthma. 2008 (Revised June 2009). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines>
- British Thoracic Society (BTS). Scottish Intercollegiate Network. British Guideline on the management of asthma. A National Clinical Guideline. 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. NICE technology appraisal guidance 138. 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- Clinical Knowledge Summaries (CKS). Asthma Management. 2007. Disponible en: <http://www.cks.nhs.uk>
- Guía de Práctica Clínica sobre asma. Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz. 2005.
- Westby MJ, Benson MK, Gibson PG. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003269. DOI: 10.1002/14651858.CD003269.pub.
- Ducharme F, di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.:CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub2.
- FDA. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Disponible en: [www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientProviders/](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientProviders/)
- Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as added-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub3.
- Documento de Consenso sobre asma bronquial en Andalucía (NEUMOSUR, SAMFyC y SEMERGEN-Andalucía). 2009.
- Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, et al. Stopping down corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. BMJ 2003;326:1-6.
- Sacylme (Omalizumab). 2006. Disponible en: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesional/farmacia/uso_racional_del_medicamento
- Food Drug Administration (FDA). Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on December 10-11, 2008. Long-acting and agonists and adverse asthma events meta-analysis.
- Cates CJ, Cates MJ. Tratamiento habitual con salmeterol para el asma crónica: eventos adversos graves. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Cates MJ, Lasserson TJ. Tratamiento habitual con formoterol para el asma crónica: eventos adversos graves. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3. Art no. CD007313. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Tratamiento habitual con formoterol y esteroides inhalados para el asma crónica: eventos adversos graves (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD006924. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Tratamiento habitual con salmeterol y esteroides inhalados para el asma crónica: eventos adversos graves (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD006922. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
- Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. Issue 1. Art. No.:CD007694. DOI:10.1002/14651858.CD007694.pub.2
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. Ann Intern Med. 2006;144:904-12. Disponible en: <http://www.annals.org>
- Bateman E, Nelson H, Bousquet J, et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. Ann Intern Med. 2008;149:33-42.
- Sears MR, Ottonson A, Radner F, et al. Long-acting beta agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. Eur Respir J. 2009;33:21-32.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker BR, et al. SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006;129:15-26.
- Salmeterol (Serevent®). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es>
- Formoterol (Foradil®). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es>
- FDA. FDA Drug Safety Communication: New Safety requirements for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>
- AEMPS. Información mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. 2009 [accedido el 02/06/2010]. Disponible en : http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/octubre2009/nota_medicamentos.htm
- Montelukast (Singulair®). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es>
- Omalizumab®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en : <http://www.agemed.es>

Otras fuentes consultadas:
 Informaciones sobre seguridad de medicamentos. Salmeterol y formoterol: riesgo de reacciones asmáticas graves. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2006;30:110-12.
 Wark P. Safety concerns with salmeterol. Australian Prescriber. 2006; 29:118-9.
 Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol. Butletí Groc. 2003;16: 9-11.
 National Prescribing Centre. Current issues in the drug treatment of asthma. Merck Bulletin. 2008;19:1-6. Disponible en: http://www.npc.co.uk/ebt/merec/resp/asthma/merec_bulletin_vol19_no2.html
 Naberan Toñá KX, Martínez González A y Mendiá JL.- Reflexiones sobre antileucotrienos. Aten Primaria. 2002;29:356-8.
 Traitement de l'asthme au long cours (Adapter la corticothérapie à la sévérité). La Revue Prescrire. 2007;27:522-6.
 Seguridad de los tratamientos inhalados en asma y EPOC. INFAEC 2009;17:49-54.



Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Belén Calabozo Freile, Alejandra García Ortiz.

Comité Editorial: Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales

