



Revisión de la farmacoterapia en asma: cambios GINA 2021

Ojo de Markov número noventa y cuatro – agosto 2021

Categorías del tratamiento del asma

Medicación de control: contiene *corticosteroides inhalados (CSI)*, los cuales se utilizan para reducir la inflamación de la vía aérea, controlar los síntomas y reducir el riesgo futuro de exacerbaciones y la disminución de la función pulmonar.

Medicación de rescate: se utiliza *β -2 adrenérgicos de acción corta (SABA)* y *CSI-formoterol*. Se proporciona a todos los pacientes para el alivio de los síntomas según sea necesario, incluso durante el empeoramiento del asma o las exacerbaciones. Estos fármacos también son recomendados en la prevención a corto plazo de la broncoconstricción asociada al ejercicio.

Terapias añadidas para pacientes con asma grave: *antimuscarínicos de acción larga (LAMA)*; *antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)*; *azitromicina* (adultos); *medicamentos biológicos**: en asma grave alérgica T2 y asma grave eosinofílica T2.

- En pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones, a pesar de un tratamiento con altas dosis de tratamiento controlador y modificación de los factores de riesgo.
- No se recomienda mantener el tratamiento con corticoides orales (CSO) por sus efectos adversos cuando hay otras alternativas disponibles.

***En Asma grave no controlada (AGNC), pensar en fenotipos específicos para el uso de medicamentos biológicos (GEMA 5.0):** la fenotipificación de estos pacientes puede llevar a un tratamiento más concreto y derivar en implicaciones pronósticas. Se han definido 2 patrones inflamatorios: **T2** (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y **no T2**. En la práctica destacan 3 fenotipos de AGNC que marcan las decisiones terapéuticas:

- **Fenotipo alérgico-T2:** supone un **40%** del asma grave y tiene una base atópica. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición a éste. La fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) es un buen marcador de esta variante.
- **Fenotipo eosinofílico-T2:** supone algo más del **25 %** del asma grave y se caracteriza por:
 - La presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides.
 - Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo T2 mediado por la alergia.
- **Fenotipo no T2:** cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica, ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de FENO y una pobre respuesta a los glucocorticoides.

Cambios en GINA en Asma Leve

Múltiples definiciones de asma leve:

- Definición actual: asma que se puede controlar bien con SABA solo o con CSI a dosis bajas, pero la gravedad no se puede evaluar hasta que el paciente haya recibido tratamiento durante varios meses.
- En los estudios de investigación, el asma leve a menudo se define por el tratamiento con SABA solo o CSI en dosis bajas; sin embargo los pacientes pueden estar recibiendo un tratamiento insuficiente o por el contrario excesivo.
- Los pacientes y los médicos a menudo consideran que "asma leve" significa síntomas leves o poco frecuentes.
- En el asma leve también pueden ocurrir exacerbaciones graves, que frecuentemente son impredecibles y se pueden desencadenar por *infecciones virales, exposición a alérgenos, contaminación aérea, estrés*, etc.

Iniciativa Global para el Asma (GINA) 2021 no distingue entre asma "intermitente" y "persistente leve":

- Históricamente, se pensaba que los pacientes con síntomas ≤ 2 veces/semana no obtendrían beneficio con CSI.
- Los pacientes con el llamado "asma intermitente" también tienen riesgo de exacerbaciones graves.

GINA está planeando revisar la definición de asma leve durante 2021.

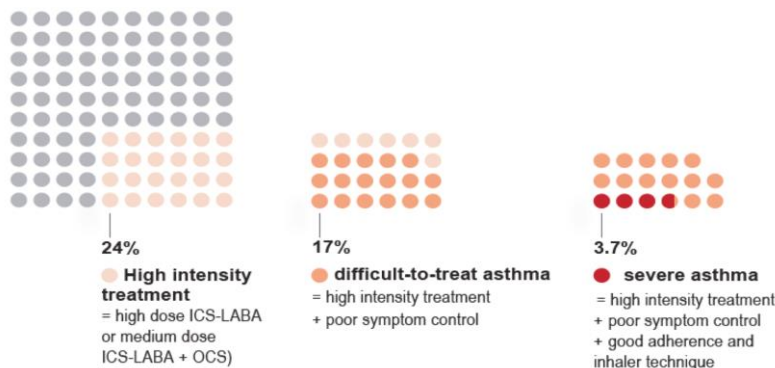
Cambios en la definición del Asma Grave

Para evitar confusiones, la definición de asma grave se ha modificado sin hacer referencia a los escalones de GINA, ya que estos han cambiado con el tiempo.

El asma grave se caracteriza por la dificultad para lograr el control de la enfermedad a pesar del tratamiento de alta intensidad con CSI a dosis altas + β -2 adrenérgicos de acción larga (LABA), o que requiera CSI a dosis altas + LABA, para evitar que se convierta en descontrolada. Se estima una prevalencia de un 5-10% de asma grave en relación a la población asmática.

En un estudio de pacientes con asma grave, *Hekking et al 2015*, en el cual se utilizaron 65 bases de datos de farmacias de los Países Bajos, se observó que:

- El **23,5 %** de los pacientes precisan un tratamiento de **alta intensidad**: CSI a dosis altas (≥ 1000 mcg fluticasona) + LABA o CSI a dosis medias a altas (500-1000 mcg/día de fluticasona) + LABA + CSO diarios.
- El **17,4 %** presentan **asma de difícil tratamiento**: tratamiento de alta intensidad + control de los síntomas pobre.
- Se estima que el **3,6 %** de los pacientes asmáticos tienen un **asma grave**, que representa **10,4 pacientes/10.000 habitantes**. Estos paciente a pesar de tener buena adherencia y buenas técnica inhalatoria, presentan un mal control de los síntomas. En esta población se recomienda tratamiento de alta intensidad + buen control de los síntomas + buena adherencia y buena técnica inhalatoria



Ver documento elaborado por la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL): “Uso de fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave no controlado”.

Tratamientos farmacológicos de elección, alternativos y de rescate en asma en adultos y adolescentes > 12 años

(GINA 2020; GINA 2021)

GINA 2021 en base a la evidencia, establece **dos vías de tratamiento**, según el fármaco de rescate utilizado: la **vía 1**, es la *vía de elección* (CSI/formoterol en todos los escalones) y la **vía 2**, se considera una alternativa (SABA como rescate), cuando no se puede utilizar la vía 1, o en pacientes sin exacerbaciones con su tratamiento de control habitual y que prefieran esta vía.

Tabla 1. Tratamientos farmacológicos de elección, alternativos y de rescate en asma en adultos y adolescentes > 12 años

		ESCALÓN 1	ESCALÓN 2	ESCALÓN 3	ESCALÓN 4	ESCALÓN 5
		Asma Intermitente	Asma Persistente Leve	Asma Persistente Moderada		Asma Persistente Grave
TRATAMIENTO DE CONTROL PREFERENTE O DE ELECCIÓN	2020	Síntomas < 2 veces al mes CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹	Síntomas ≥ 2 veces al mes pero menos que diarios CSI diario, a dosis bajas, o CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹	Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana (+función pulmonar reducida en escalón)	CSI a dosis medias + LABA, como terapia de mantenimiento ²	CSI a dosis altas + LABA. Derivar para valoración fenotípica y añadir otras terapias: tiotropio ³ , ACMO (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL4R ⁴)
	2021 VÍA 1	Síntomas < 4-5 días a la semana CSI a dosis bajas + formoterol, según se precise ¹		Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana CSI a dosis bajas, + formoterol, como terapia de mantenimiento ²	Síntomas diarios o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana y función pulmonar reducida CSI a dosis medias + formoterol, como terapia de mantenimiento ²	Añadir un LAMA. Derivar para valoración fenotípica y añadir otras terapias como ACMO: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Considerar CSI a dosis altas + formoterol
TRATAMIENTOS DE CONTROL ALTERNATIVOS U OTRAS OPCIONES	2020	CSI a dosis bajas, siempre que se toma SABA ⁵	ARLT diario, o CSI a dosis bajas, cada vez que se toma SABA ⁵	CSI a dosis medias, o CSI a dosis bajas + ARLT ⁶ .	CSI a dosis altas, añadir tiotropio ³ , o ARLT ⁶	Añadir CSO a dosis bajas, pero considerar efectos secundarios
	2021 VÍA 2	Síntomas < 2 veces al mes CSI siempre que tome SABA	Síntomas ≥ 2 veces al mes o más, pero < 4-5 días a la semana CSI a dosis bajas, como terapia de mantenimiento	Síntomas la mayoría de los días o despertares con asma una vez a la semana o más CSI a dosis bajas + LABA, como terapia de mantenimiento	Síntomas diarios o despertares con asma ≥ 1 vez a la semana y función pulmonar reducida CSI a dosis medias/altas + LABA, como terapia de mantenimiento	Añadir un LAMA Derivar para valoración fenotípica: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Considerar CSI/LABA, a dosis altas
	Otros tratamientos controladores		CSI a dosis bajas, siempre que se toma SABA o ARLT diario o añadir ITSL ⁶	CSI a dosis medias o añadir ALTR o añadir ITSL ⁶	Añadir LAMA o ARLT o cambiar a dosis altas de CSI	Añadir Azitromizina (adultos) o ARLT; añadir CSO a bajas dosis (considerar efectos adversos)
Tto. DE RESCATE	2020-2021	Preferente o de elección: CSI a dosis bajas + FM, según se precise ⁷				
		Otras opciones: SABA, según se precise				

CSI: corticosteroides inhalados; **FM:** formoterol; **SABA:** beta2-adrenérgicos de acción corta; **LABA:** beta2-adrenérgicos de acción larga; **ARLT:** antagonistas de los receptores de los leucotrienos; **GCO:** glucocorticoides orales; **anti-IL-5:** anti-interleucina 5: mepolizumab, reslizumab; **anti-IL-5R:** benralizumab; **anti-IL-4R:** anti-interleukina-4R: dupilumab; **ACMO:** anticuerpos monoclonales; **LAMA:** antimuscarínicos o anticolinérgicos de acción larga.

1: Datos provenientes de estudios con **budesonida/formoterol (BUD/FOR)**. **2:** En niños **6-11 años** en el **escalón 3** la terapia preferente son CSI a dosis bajas + LABA, o CSI a dosis medias (en 2020), o CSI a dosis muy bajas + formoterol (100/6 mcg) (en 2021, cualquiera de los tres tratamientos); y en niños **6-11 años**, en el **escalón 4** la terapia de control de elección es CSI a dosis medias + LABA (en 2020), o CSI a dosis bajas + formoterol (200/6 mcg) como mantenimiento y rescate (terapia MART); pensar en derivación a especialista (en 2021, cualquiera de los anteriores expuestos aquí para el escalón 4). **3:** **Tiotropio**, inhalador de vapor suave (IVS), se añade como terapia para pacientes con una historia de exacerbaciones. **4:** Aunque se recomienda en la práctica clínica y tenga indicación autorizada en ficha técnica, el dupilumab (anti-IL4R) no está financiado para indicación de asma grave no controlada; solo está financiado para dermatitis atópica. **5:** **CSI, en dosis bajas siempre que se tome SABA, en inhaladores separados o en combinación.** **6:** Considerar añadir inmunoterapia sublingual para pacientes sensibilizados al polvo doméstico con rinitis alérgica y cuando el FEV₁ sea < del 70% del valor teórico. **7:** En los escalones 1 y 2, **CSI-FM** se da solo como rescate y aunque está recomendado por la evidencia consultada, es un uso **fuera de indicación**.

Principios activos del tratamiento del asma (adulto)

Fármacos de rescate	
β-2 adrenérgicos de acción corta (SABA)	salbutamol
	terbutalina
Fármacos de Control	
Corticoides inhalados (CSI)	beclometasona dipropionato (no extrafino)
	budesonida
	ciclesonida
	fluticasona propionato
	mometasona
CSI/β-2 adrenérgicos de acción larga (LABA) (combinación)	beclometasona (extrafino)/formoterol
	budesonida/formoterol
	fluticasona propionato/salmeterol
	fluticasona/formoterol
	fluticasona/vilanterol
CSI/SABA	salbutamol/beclometasona
Antimuscarínicos de acción larga (LAMA)	tiotropio
LABA (siempre con CSI)	formoterol
	salmeterol
Asma grave no controlado	
Biológicos (anticuerpos monoclonales)	
Asma alérgica grave persistente (AAGP)	omalizumab
Asma eosinofílica refractaria grave (AERG)	mepolizumab: anti interleucina 5 (anti-IL5)
	reslizumab (anti-IL5)
	benralizumab (anti-IL 5Rα)*

*anti L-5Rα: se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad α de los receptores para IL-5 (IL-5Rα) que se expresan específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos.

Cambios en 2021 en el tratamiento de control preferente o de elección en comparación con 2020

Escalones 1 y 2

Tanto en 2020 como en 2021 el tratamiento recomendado en estos escalones es el uso de **CSI a dosis bajas + formoterol**, según se precise. En el escalón 2, en 2020, también se recomendaba CSI solo, a *dosis bajas*; esta práctica, en 2021 **ya no se recomienda** como tratamiento preferente (solo como terapia alternativa) y solo se recomienda CSI + formoterol.

El uso de **CSI a dosis bajas reduce el riesgo de muerte por asma, hospitalización y exacerbaciones** que requieran corticoides orales:

Se han realizado dos estudios a partir de la **base de datos canadiense de Saskatchewan Health**, que analizan dos cohortes poblacionales de pacientes de 5-44 años entre 1975-1991. La primera cohorte, **Suissa 2000**, incluyó a todos los sujetos desde el inicio del tratamiento del asma, mientras que la segunda, **Suissa 2002**, incluyó sujetos hospitalizados por asma desde la fecha del alta hospitalaria. Se utilizaron fármacos antiasmáticos desde 1975 a 1991.

Con la primera cohorte, se realizó un **estudio anidado de casos y controles**, **Suissa 2000**, (n= 30.569).

- Se observaron 562 muertes y, de estas, 77 fueron debidas al proceso asmático. El 53% de los casos y el 46% de los controles habían usado CSI en el año anterior, sobre todo beclometasona a dosis bajas.
- La tasa de muerte por asma disminuyó en un **21%** con cada unidad adicional en el número de envases de CSI utilizado en el año anterior (índice de tasa ajustado: 0,79; IC 95% 0,65-0,97).
- La tasa de muerte por asma entre los usuarios de CSI en comparación con los no usuarios se redujo en aproximadamente un **50%** con el uso > 6 envases/año. El estudio también sugiere que el uso esporádico de CSI (< de 4 envases/año) puede estar asociado con tasas más altas de muerte por asma.
- Se concluye que el uso regular de CSI en dosis bajas se asocia con un menor riesgo de muerte por asma.

Con la segunda cohorte, se realizó otro estudio, **Suissa 2002**, en el cual se hizo un seguimiento que comenzó 1 año después del ingreso a la cohorte hasta 1997. De los 30.569 pacientes, 3.894 fueron ingresados en el hospital por asma y 1.886 reingresaron. Se observó que:

- La tasa general de hospitalización por asma fue de 42,4/1000 pacientes con asma/año.
- El uso regular de CSI se asoció con reducciones del **31%** en la tasa de ingresos hospitalarios por asma y del **39%** en la tasa de reingresos.
- La reducción de la tasa encontrada durante los primeros 4 años de seguimiento se mantuvo a más largo plazo.
- El uso regular de CSI puede prevenir potencialmente entre 5 ingresos hospitalarios y 27 reingresos/1000 pacientes/año.
- Por ello, se concluye que el uso regular de CSI en dosis bajas previene una gran proporción de ingresos hospitalarios por asma, tanto al inicio como en el transcurso de la enfermedad.

En otro estudio, **Pauwels 2003**, (ECA, n=7.241 de 32 países), se evaluaron los efectos de la budesonida en pacientes que habían tenido **asma persistente leve durante < de 2 años** y que no habían recibido un tratamiento regular previo con glucocorticoides. Se les administró budesonida o placebo, 1 vez al día, durante 3 años. Se midió como variable principal el tiempo hasta el primer evento grave relacionado con el asma:

- 198 con placebo y 117 con budesonida tuvieron al menos una exacerbación de asma grave (cociente de riesgo: 0, 56; IC 95% 0, 45 – 0, 71).
- Los pacientes que recibieron budesonida tuvieron menos ciclos de corticosteroides sistémicos (CSS) y más días sin síntomas que los que recibieron placebo.

Escalones 3 - 5

El uso combinado de CSI + formoterol en un solo inhalador como tratamiento controlador y de rescate (terapia MART), reduce el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con los regímenes convencionales en pacientes con asma persistente con tratamiento controlador de CSI + agonista β -2 de acción larga (LABA) y SABA solo para alivio.

Un metaanálisis ($n=22.524 \geq 12$ años y 341 de 4-11 años, con asma persistente), [Sobieraj_2018](#), apoya el uso combinado de CSI y LABA como tratamiento controlador y de alivio rápido (*single maintenance and reliever therapy: SMART*) en pacientes ≥ 12 años, ya que se asoció con reducción del riesgo de exacerbaciones graves en comparación con el uso de la misma dosis o con dosis más altas de CSI con o sin LABA como tratamiento controlador y SABA como terapia de alivio en asma persistente:

- La asociación de SMART presentó un menor riesgo de exacerbaciones asmáticas (que requieren corticoides sistémicos -CSS-, hospitalización o visitas al servicio de urgencias) entre pacientes ≥ 12 años frente a la misma dosis de CSI + tratamiento controlador de LABA: (RR: 0,68; IC 95%, 0,58 - 0,80); y a una dosis más alta de CSI + tratamiento controlador de LABA.
- La asociación de SMART también presentó un menor riesgo de exacerbaciones asmáticas, entre estos pacientes frente a una dosis más alta de CSI + terapia controladora de LABA (RR: 0,77; IC 95% 0,60 - 0,98).
- La evidencia para pacientes de 4 - 11 años fue limitada.

En los **escalones 3 - 5**, en **2021** se establece *CSI + formoterol como LABA específico* en lugar de la recomendación de **2020** de *CSI + LABA* (sin especificar).

Escalón 4

La respuesta a los CSI varía, y algunos pacientes en los que el asma no está controlado con terapia de mantenimiento y alivio MART con CSI a dosis bajas + formoterol, a pesar de una buena adherencia y técnica de inhalación correcta, pueden beneficiarse de *un aumento de la dosis*, pasando de dosis de mantenimiento a *dosis medias*.

Escalón 5

No hay evidencia clara sobre el inicio de MART en pacientes que reciben tratamiento complementario como LAMA o terapia biológica, pero si un paciente ya está tomando MART, cambiar la terapia a CSI + LABA convencional + SABA, según precise, puede aumentar el riesgo de exacerbaciones.

En 2021 se prefiere la adición de un LAMA al tratamiento del escalón anterior (CSI + FM a *dosis medias*), frente a la terapia de CSI a *dosis altas* + LABA, *recomendada en 2020*.

Adición de un LAMA complementario (a la terapia CSI-LABA):

- Se recomiendan en el **escalón 5** para pacientes ≥ 18 años (≥ 6 años para tiotropio; en inhaladores separados). Este LAMA complementario solo se recomienda, si el asma no se controla de forma persistente a pesar del CSI-LABA:
- Mejora modestamente la función pulmonar (Evidencia A), pero no mejora los síntomas.
- Mejora modestamente el tiempo de ocurrencia de exacerbaciones graves que requieran CSO (Evidencia B).
- En pacientes con exacerbaciones, es importante asegurarse de que el paciente reciba suficiente CSI, es decir, al menos una dosis media de CSI + LABA, antes de considerar la adición de un LAMA.

Triple terapia en escalón 5 en ≥ 18 años:

- GINA 2020: solo recomienda **tiotropio** y en **inaladores separados**.
- GINA 2021: extiende la recomendación a las formulaciones con la triple terapia: *CSI/LABA/LAMA*, que no tienen indicación autorizada en asma:
 - Beclometasona-formoterol-glicopirronio: actualmente **solo tiene indicación autorizada en EPOC**;
 - Furoato de fluticasona-vilanterol-umeclidinio: actualmente **sólo tiene indicación autorizada en EPOC**;
 - Mometasona-indacaterol-glicopirronio: en junio 2021 no cuenta con decisión de financiación.

Cambios en 2021 para el tratamiento de control alternativo respecto a 2020

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)

En adultos y adolescentes, la guía 2021 recoge otras opciones más eficaces que los ARLT en los escalones 2-4, dando preferencia a los LABA.

- Escalón 2: ARLT *diario* (2020) se sustituye por CSI *diario, a dosis bajas* (2021).
- Escalón 3: CSI *a dosis medias*, o CSI *a dosis bajas* + ARLT (2020) se pasa a CSI *a dosis bajas* + LABA (2021).
- Escalón 4: CSI *a dosis altas*, o *añadir tiotropio* o ARLT (2020) se pasa a CSI *a dosis medias/altas* + LABA (2021).

Corticosteroides inhalados: disminuyen las dosis de CSI en los escalones 3 y 4:

- Escalón 3: CSI *a dosis medias* (2020) pasa a CSI *a dosis bajas* (2021).
- Escalón 4: CSI *a dosis altas* (2020) pasa a CSI *a dosis medias/altas* (2021).

El dilema de la recomendación de la azitromicina en GINA 2021

Se ha valorado la adición de azitromicina, *3 días/semana* como una opción a considerar, una vez que se ha realizado la derivación a neumología. GINA recomienda azitromicina en el escalón 5, como otra opción de tratamiento controlador independiente del tratamiento de rescate que se utilice en aquellos pacientes:

- Que estén tomando *dosis altas de CSI + LABA*, ya que reducen las exacerbaciones de forma significativa.
- Con asma eosinofílica o no eosinofílica, ya que reducen significativamente las exacerbaciones.
 - **En una RS/MA (3 estudios), Hiles et al 2019**, se valoró la eficacia de la azitromicina en la reducción de las exacerbaciones del asma y en los subfenotipos de asma no eosinofílica, asma eosinofílica y asma grave y se vio que:
 - a. El tratamiento con azitromicina se asoció con una tasa reducida de exacerbaciones (terapia con CSO debido al empeoramiento del asma, uso de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio inferior, hospitalización y/o visitas al servicio de urgencias) en el asma, así como en los subgrupos de asma no eosinofílica, eosinofílica y grave.
 - b. Al examinar cada tipo de exacerbación por separado, los pacientes con asma eosinofílica informaron menos ciclos de CSO, y los pacientes con asma no eosinofílica y grave informaron menos ciclos de antibióticos.

Sin embargo, **no existe evidencia** publicada para azitromicina en pacientes que toman **CSI a dosis medias + LABA**.

Por otro lado, antes de añadir azitromicina:

- Valorar la existencia en el esputo de micobacterias atípicas.
- La posible interacción con otros fármacos, que puede conducir al síndrome de QT largo (*hacer ECG y volver a comprobar después de 1 mes de tratamiento*).
- El riesgo de incremento de resistencia antimicrobiana (individual o poblacional).

Cambios en el tratamiento de rescate

La guía GINA 2021 establece, en base a la evidencia, dos vías de tratamiento según el fármaco de rescate utilizado:

- **La vía 1, como vía de elección (CSI-formoterol, como rescate en todos los escalones)**. Ha demostrado reducir el riesgo de exacerbaciones comparado con SABA y con un control de los síntomas y función pulmonar similar. En los escalones 3-5, CSI-formoterol se utiliza además como tratamiento diario controlador. El uso de CSI-formoterol en un solo inhalador como tratamiento de mantenimiento y de alivio se conoce como terapia MART (maintenance and reliever therapy). No se puede utilizar CSI-formoterol de rescate cuando el tratamiento de mantenimiento se realiza con una combinación de CSI con un β 2-adrenérgico de acción larga (LABA) diferente a formoterol.
- **La vía 2, como alternativa, (SABA como rescate)**, ante imposibilidad de utilizar la vía 1, o en pacientes sin exacerbaciones con su tratamiento de control habitual y que tienen preferencia por esta vía. Antes de considerar la vía 2 se debe asegurar una adecuada adherencia al tratamiento controlador, ya que si la adherencia no es adecuada, se incrementa el riesgo de exacerbaciones.

Esta práctica del uso de CSI a dosis bajas + formoterol está recomendada por GINA como rescate, pero está fuera de indicación si se utiliza solo como rescate. Sin embargo, tiene indicación autorizada si se utiliza como terapia MART, como mantenimiento y rescate o solo como mantenimiento.

Evidencia para la terapia de alivio con CSI-FM en el escalón 2:

En comparación con SABA solo:

- Reduce el riesgo de exacerbaciones graves, con un control similar de los síntomas (*O'Byrne 2018; Beasley 2019*).
- Mejora el control del asma al reducir la broncoconstricción inducida por el ejercicio (*Lazarinis 2014*).

En comparación con CSI a dosis bajas de mantenimiento y SABA (según se precise):

En **dos ensayos grandes doble-ciego** en pacientes con asma leve se valoró **la tasa de exacerbaciones y el control de síntomas**:

- En un estudio (*O'Byrne 2018*): los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes: placebo, 2 veces/día + terbutalina según sea necesario; placebo, 2 veces/día + budesonida-formoterol, según sea necesario; o budesonida, 2 veces/día + terbutalina, según sea necesario. El objetivo principal fue investigar la superioridad de la budesonida-formoterol frente a la terbutalina (según necesidades en ambos) con asma bien controlada.
 - **Budesonida-formoterol** según se precisó, proporcionó un **control de los síntomas** del asma **superior** a la terbutalina según necesidad, en pacientes con asma bien controlada, pero fue inferior a la terapia de mantenimiento con budesonida.

- Las **tasas de exacerbaciones** con los dos regímenes que contienen budesonida fueron **similares y menores** que las tasas con terbutalina.
- El uso de budesonida-formoterol, según necesidad, conllevó a una exposición con glucocorticoides sustancialmente menor que la terapia de mantenimiento con budesonida.
- En el otro (*Bateman 2018*), se comparó placebo, 2 veces/día + budesonida-formoterol, según sea necesario o terapia de mantenimiento con budesonida, 2 veces/día + terbutalina, según sea necesario.
 - La **tasa de exacerbaciones graves del asma** durante **52 semanas** de tratamiento con el uso de **budesonida-formoterol** según se precisó **no fue inferior** al tratamiento de mantenimiento con budesonida (2 veces/día); sin embargo, **budesonida + formoterol** fue **inferior** para controlar los **síntomas**.
 - Los pacientes del grupo de budesonida-formoterol tuvieron aproximadamente una cuarta parte de la exposición con CSI que los del grupo de mantenimiento con budesonida.

En otros dos ensayos abiertos se valoró la *prevención de exacerbaciones graves*:

- En uno de ellos, realizado en pacientes con asma leve, *Beasley 2019*, el uso a demanda de *budesonida-formoterol* fue **superior** a *salbutamol*, según se precisaba y al tratamiento de mantenimiento con *budesonida*, en la prevención de las exacerbaciones graves del asma.
- En el otro, con pacientes con asma leve-moderado (*Hardy 2019_Ensayo PRACTICAL*):
 - La combinación de budesonida-formoterol, según sea necesario, proporcionó con evidencia modesta la reducción de la tasa de exacerbaciones graves en comparación con budesonida de mantenimiento a dosis bajas + terbutalina, según sea necesario.
 - La reducción del **31%** en el riesgo de exacerbaciones graves, se logró a pesar de que los participantes usaron solo alrededor del 60% de la dosis de budesonida y sin diferencias en el control de los síntomas, (calidad de vida medida con el cuestionario del control del asma -ACQ-, función pulmonar y en la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})).
 - En conjunto, **la evidencia disponible sugiere** que:
 - En el paso 1 de GINA, para la prevención de exacerbaciones graves, se prefiere la terapia de alivio de budesonida-formoterol a la terapia de alivio de SABA, lo que confirma la recomendación de las pautas de la GINA 2019 de que los adultos y adolescentes con asma no sean tratados con SABA solo.
 - Con la adición de este estudio, en el paso 2 de GINA, la evidencia también apoya la inclusión de la terapia de alivio de budesonida-formoterol en vez de CSI de mantenimiento en dosis bajas + SABA como alivio
 - Además, se evita así la falta de adherencia encontrada en la terapia con CSI frecuentemente en pacientes con asma leve.

No se encontraron diferencias significativas en la broncoconstricción inducida por el ejercicio (*Lazarinis 2014*).

Los riesgos del tratamiento con SABA solo:

El uso regular de SABA, incluso durante 1 - 2 semanas, se asocia con efectos adversos, como:

- **Hiperreactividad de rebote o disminución de la respuesta broncodilatadora** (*Hancox, 2000*); en este estudio se valoró el tratamiento habitual con terbutalina y budesonida en el asma.
 - El aumento temporal de los flujos máximos de la mañana y un aumento mayor de lo esperado en los flujos máximos de la noche durante los primeros 2 días de tratamiento sugieren el desarrollo de tolerancia al efecto broncodilatador de la terbutalina.
 - La caída de los flujos máximos matutinos al suspender el tratamiento sugiere *broncoconstricción de rebote*.
 - La suspensión repentina del tratamiento con SABA podría conducir posiblemente a un deterioro en el control del asma.

- **Aumento de la respuesta alérgica, y aumento de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias:** En un estudio cruzado aleatorizado, *Aldridge, 2000*, (terbutalina 1 mg, 4 veces/día; budesonida 400 mcg, 2 veces/día; tratamiento combinado y placebo) en pacientes con asma leve - moderada, se valoró el efecto de la adición de terbutalina a la budesonida:
 - Esta adición de terbutalina no afectó el porcentaje de eosinófilos en esputo inducido en comparación con el tratamiento con budesonida sola.
 - Los hallazgos apoyaron un efecto engañoso de los SABA sobre la inflamación de las vías respiratorias, ya que cuando se usan los CSI en dosis altas puede aparecer una interacción desfavorable.

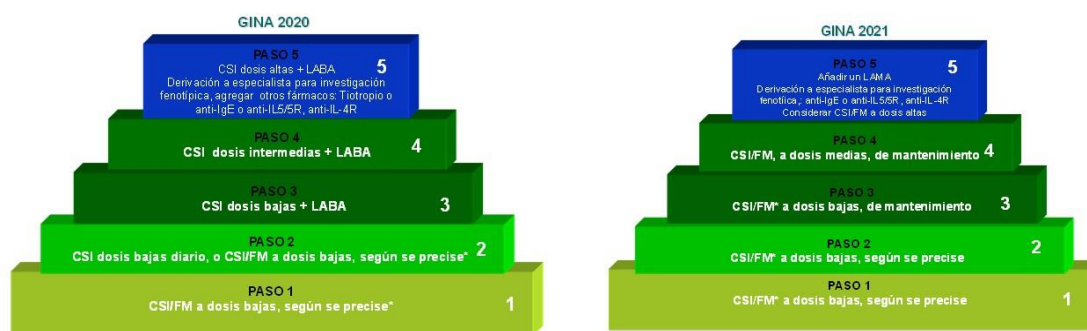
El mayor uso de SABA se asocia con resultados clínicos adversos:

- El consumo de **≥ 3 dispositivos/año** (es decir, uso diario) se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones (*Nwaru 2020*).
- El consumo de **≥ 11 dispositivos/año** se asocia con un riesgo mucho mayor de muerte, *Nwaru 2020*:
 - En los registros nacionales suecos, programa SABINA, se incluyeron pacientes con asma de entre 12 - 45 años con **≥ 2 envases (env.)** de fármacos utilizados durante el período 2006-2014 (n= 365.324; edad media: 27,6 años; 55% mujeres; seguimiento medio: 85,4 meses). Un 21% de los pacientes utilizó 3-5 env/año; un 7%, de 6-10 env/año y un 2%, **≥ 11 env/año**.
 - El **aumento del número de envases de SABA** utilizados se asoció con un **mayor riesgo de exacerbaciones** (**3-5 env:** HR: 1,26; IC 95%: 1,24-1,28; **6-10 env:** HR: 1,44; IC 95% 1,41-1,46; y **≥ 11 env:** HR: 1,77; IC 95% 1,72–1,83), en comparación con **≤ 2 env/año**.
 - Un **mayor uso de SABA** se asoció con un **aumento gradual del riesgo de mortalidad**; se produjeron 2.564 muertes (**3-5 env,** HR: 1,26; IC 95%: 1,14 - 1,39; **6-10 env,**HR: 1,67; IC 9% 1,49 -1,87; y **≥ 11 env,** HR: 2,35; IC 95% 2,02 – 2,72), en comparación con **≤ 2 env/año**.

SABA como alivio solo se considerará:

- Como un enfoque alternativo si la vía preferente no es posible, o si el paciente rechaza el tratamiento preferente y no tiene exacerbaciones con su tratamiento habitual.

Estrategia para el manejo del tratamiento del asma. Tratamiento controlador preferente. 2020 y 2021



Figuras 1a y 1b. Estrategia para el manejo del tratamiento del asma. Pirámide del tratamiento controlador preferente (pirámide 1a: GINA 2020; pirámide 1b: GINA 2021)

* Datos provenientes de estudios con budesonida/formoterol.

CSI: Corticosteroides Inhalados; FM: formoterol; anti-IL5: anti-interleucina 5; anti-IL4: anti-interleucina 4; LAMA: antimuscarínico de acción larga; LABA: beta-2 adrenérgicos de acción larga, anti-IL5: anti-interleucina 5: mepolizumab, reslizumab; anti-IL5R: benralizumab; anti-IL4R: anti-interleucina 4: dupilumab.

Autoras: M^a Rosa Miranda Hidalgo¹, M^a Ana Prado Prieto², M^a Luisa Moreno Hernández¹:

Dirección Técnica de Prestación Farmacéutica¹; Farmacéutica de Atención Primaria de la GAP de Valladolid Este²