

Fármacos para el tratamiento del asma. Actualización 2022

SUMARIO

● INTRODUCCIÓN	1
● FÁRMACOS DE RESCATE O DE ALIVIO	1
● FÁRMACOS DE CONTROL O MANTENIMIENTO	3
● GLUCOCORTICOIDES INHALADOS (GCI)	3
● β_2 ADRENERGICOS DE ACCIÓN LARGA (LABA)	3
● ANTICUERPOS MONOCLONALES	6
● OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE CONTROL PARA EL ASMA	8
● BIBLIOGRAFÍA	9



INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiper-respuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible, debido a causas ambientales, medicamentosas y factores intrínsecos y genéticos.

Recientemente el abordaje y el tratamiento del asma han sido actualizados por las diferentes guías de referencia en esta materia^{1,2} coincidiendo en que para mantener un buen control de la enfermedad el tratamiento debe individualizarse y llevarse a cabo de forma escalonada, según el grado de control y gravedad de la enfermedad. Debe realizarse un ciclo continuo de **evaluación** (control de los síntomas, función pulmonar, factores de riesgo, comorbilidades, adherencia terapéutica, pericia en el manejo de dispositivos, preferencias del paciente), de **ajuste** del tratamiento no farmacológico y farmacológico (dosis, medicación) y de **revisión** del plan terapéutico (cambios, efectos secundarios, de la técnica de uso del inhalador, entre otros).

En los últimos años se han comercializado distintas novedades para el tratamiento de esta patología que han supuesto un avance significativo, especialmente, en el manejo farmacológico del asma grave no controlado. Así mismo se ha incrementado la variedad de dispositivos para la administración de dichos tratamientos, resultando realmente complejo tener una visión global de las distintas opciones para adecuar la mejor terapéutica según el perfil del paciente, su situación clínica y capacidad de manejo de los dispositivos.

El objetivo de este BOLCAN y los Infarma que tratan este tema, es trasladar **un resumen de las actualizaciones y del lugar que ocupa en la terapéutica cada uno de los medicamentos financiados para el tratamiento del asma**, a fin de facilitar su adecuada selección.

Entre las alternativas farmacológicas para el manejo del asma, están el **tratamiento farmacológico de “rescate o de alivio”, el tratamiento farmacológico de “control o de mantenimiento”, y las terapias complementarias en aquellos pacientes de difícil control. En este documento se expondrán por orden de recomendación según las guías** (consultar las mismas para mayor detalle sobre su manejo).

FÁRMACOS DE RESCATE O DE ALIVIO (Tabla 1)

Se utilizan “a demanda” para el alivio rápido de los síntomas derivados de la broncoconstricción tanto en las exacerbaciones del asma y en las crisis, como en aquellos sujetos que presentan asma muy leve e intermitente. En este último caso se deberían usar con un esteroide inhalado. También se utilizan para prevenir la aparición de síntomas antes del ejercicio. Todo paciente asmático debe tener una pauta de medicación de rescate disponible.

La Global Initiative for Asthma (GINA) en su Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022¹ establece dos vías de tratamiento de rescate:

- **De elección glucocorticoide inhalado (GCI) + formoterol** como tratamiento de rescate en todos los escalones del tratamiento del asma (si bien en la ficha técnica de este medicamento solo contempla su uso como fármaco de control).
- **Como alternativa los β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)** de rescate acompañados de GCI inhalados, cuando no se pueda utilizar el tratamiento de elección, o en pacientes sin exacerbaciones con su tratamiento de control habitual y que prefieran esta vía.

La GINA recomienda que el paciente ya esté tomando un GCI a dosis bajas en todos los escalones de tratamiento. No recomiendan SABA solos porque, aunque son altamente efectivos en el alivio rápido de los síntomas, los pacientes tratados con SABA en monoterapia, comparados con los que los toman junto con GCI tienen un incremento del riesgo de muerte relacionada con asma.

La Gema 5.2² incluye tres opciones para los tratamientos de rescate.

- Los **SABA en monoterapia** se pueden utilizar en pacientes con síntomas ocasionales, leves y diurnos. No deben haber tenido ninguna agudización el año previo y tener una función pulmonar normal. Si se utiliza más de dos veces al mes, indica mal control y hay que subir la terapia³.
- El **GCI + formoterol** utilizado **a demanda** disminuye el riesgo de las exacerbaciones graves que finalmente requerirían glucocorticoides orales (GCO) en $\geq 60\%$, en comparación con el uso de SABA solo^{4,5,6,7}.

Los pacientes con asma moderada en tratamiento de control con GCI + formoterol, pueden utilizar este mismo medicamento de rescate para prevenir las exacerbaciones y antes del ejercicio, sin necesidad de prescribir SABA¹.

- Otra terapia recomendada es **GCI + SABA** a pesar de no estar en ficha técnica.

Budesonida + salbutamol administrada dos veces al día a demanda, y budesonida + formoterol a demanda no han demostrado diferencias entre sí en cuanto a la tasa anual de exacerbaciones⁸.

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

OTROS FÁRMACOS DE RESCATE O ALIVIO

El **anticolinérgico de acción corta (SAMA)** bromuro de ipratropio en monoterapia, se considera una alternativa en el tratamiento a demanda en los raros casos de pacientes asmáticos que no toleran los SABA¹.

Tabla 1. Fármacos de rescate para el tratamiento del asma		
ASOCIACIÓN GLUCOCORTICOIDE INHALADO (GCI) + FORMOTEROL (de elección)		
Principio activo	Presentación farmacéutica y sistema de dispositivo*	Marca comercial
Budesonida + formoterol	Solución para inhalación envase a presión 80/2,5 µg; 160 /4,5 µg	Rilast®; Symbicort®
	Polvo para inhalación Turbuhaler 80/4,5 µg; 160 /4,5 µg; 320 /9 µg	Rilast®; Rilast forte®; Symbicort®; Symbicort forte®
	Polvo para inhalación Forspiro 160 /4,5 µg; 320 /9 µg	Budesonida/formoterol Cipla®
	Polvo para inhalación Spiromax	BiResp®; DuoResp®
	Polvo para inhalación Easyhaler	Bufomix®; Gibiter®
Beclometasona + formoterol	Polvo para inhalación Nexthaler 100/6 µg; 200/6 µg	Formodual®; Foster®
	Suspensión para inhalación envase a presión 100/6 µg; 200/6 µg	Formodual®; Foster®
Beclometasona + salbutamol	Suspensión para inhalación en envase a presión 100/50 µg	Ventoduo®
B2-ADRENERGICOS DE ACCIÓN CORTA (SABA) (alternativa)		
Principio activo	Presentación farmacéutica y sistema de dispositivo*	Marca comercial
Salbutamol	Solución inyectable SC, IM y EV 0,5 mg/ml	Ventolin®
	Solución para inhalación por nebulizador ; 0,5; 2,5; 5 mg	Salbuair®; Ventolin®
	Solución de administración oral 2,5 mg/5 ml	Ventolin®; Aldobronquial®
	Comprimidos 4 mg	Ventolin®
	Solución para inhalación envase a presión 100 µg	Ventolin®; Salbutamol Aldo Union®; Ventoaldo®; Salbutamol Sandoz®
Terbutalina	Solución de administración oral 0,3 mg/ml	Terbasmin®
	Polvo seco Turbuhaler 500 µg	Terbasmin®
OTROS FÁRMACOS DE RESCATE O ALIVIO		
ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA (SAMA)		
		Marca comercial
Ipratropio bromuro	Solución para inhalación por nebulizador 250; 500 mcg/ampolla de 2ml	Atrovent monodosis®; EFG Aldo Union®
	Solución para inhalación envase a presión 20 µg	Atrovent®; Atroaldo®; Ipratropio bromuro Cipla®

*El sistema de dispositivo debe elegirse según características del asma y del paciente *Infarma vol 14, núm 1. Dispositivos para el tratamiento del asma 1ª Parte: Tipos y características. Infarma vol 14, núm 2. Dispositivos para el tratamiento del asma 2ª parte: Criterios de selección*⁹

FARMACOS DE CONTROL O MANTENIMIENTO

Los fármacos de control o de mantenimiento para el tratamiento del asma se administran de forma continua durante periodos prolongados de tiempo, en pacientes con asma intermitente con síntomas diurnos (aún siendo leves), si se presentan más de 2 veces al mes, o en pacientes con: síntomas nocturnos, sintomatología entre los episodios, función pulmonar por debajo de lo normal, exacerbaciones en el año previo y/o factores de riesgo para sufrirlas^{1,2}.

GLUCOCORTICOIDES INHALADOS (GCI) (Tabla 2)

Budesonida, beclometasona, fluticasona (propionato y furoato), **mometasona, ciclesonida** están indicados en el tratamiento de fondo del “asma persistente” leve moderado y grave, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, y en “asma intermitente” leve, en las condiciones descritas anteriormente. Por su acción antiinflamatoria en las vías respiratorias, administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz en estas formas de presentación del asma, pues mejoran los parámetros clínicos y la calidad de vida. Han demostrado reducir el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones^{2,10}.

La dosis habitual variará según grado de control del asma entre 200 y 400 µg/día de budesonida o equivalente.

Los lactantes y preescolares tratados con GCI diarios presentan menos episodios de asma/sibilancias recurrentes¹¹ y aunque pueden producir una disminución de la velocidad de crecimiento en los niños al principio del tratamiento, parece ser que este efecto es transitorio y no influye en el crecimiento definitivo ni en la talla final, excepto en pacientes que reciben GCI durante un periodo prolongado, en los que la talla final puede ser menor, siendo este efecto dosis-dependiente^{12,13}.

Mometasona y ciclesonida se pueden utilizar en niños a partir de los 2 años de edad y en adultos. La información disponible sobre ellos, en términos de resultados clínicos relevantes no indica una superioridad respecto a otros GCI. Su perfil de efectos adversos es similar al del resto de GCI, pero son menos eficientes que budesonida, beclometasona y fluticasona¹⁴.

Ciclesonida esta comercializada solamente a dosis de 160 µg y es de administración única diaria, por lo que no es posible realizar ajustes individuales de dosificación¹⁵.

Tabla 2. Glucocorticoides inhalados (GCI)

Principio activo	Presentación farmacéutica Sistema de dispositivo*	Marca comercial
Budesonida	Solución para inhalación por nebulizador 0,25; 0,50 mg/ml	Pulmicort®; Budesonida Aldo Unión®
	Aerosol (IPC activado por presión) 50; 100; 200 µg	Budesonida Aldo Unión®; Pulmicort®; Budesonida Pulmictan®; Ribujet®
	Polvo Breezhaler 200;400 µg	Miflonide®
	Polvo Easyhaler 100; 200; 400 µg	Budesonida Easyhaler®
	Polvo Novolizer 200; 400 µg	Novopulm®
	Polvo Turbuhaler 100; 200; 400 µg	Pulmicort®
Beclometasona	Suspensión para inhalación en envase a presión 50; 100; 200; 250 µg	Becloasma®; Becloforte®; Soprobeo®; Becotide®
Fluticasona	Suspensión para inhalación por nebulizador 0,25; 1 mg/ml	Fluticasona Aldo Unión®
	Suspensión para inhalación en envase a presión 50; 125; 250 µg	Flixotide®; Flusonal®; Inalacor®; Trialona®; Fluticasona Cipla®
	Polvo seco Accuhaler 100; 500 µg	Flixotide®; Flusonal®; Inalacor®; Trialona®
Mometasona	Polvo Twisthaler 200; 400 µg	Asmanex®
Ciclesonida	Suspensión para inhalación en envase a presión 160 µg	Alvesco®

*El sistema de dispositivo debe elegirse según características del asma y del paciente. *Infarma vol 14, núm 1. Dispositivos para el tratamiento del asma 1ª Parte: Tipos y características. Infarma vol 14, núm 2. Dispositivos para el tratamiento del asma 2ª parte: Criterios de selección*

B2 ADRENERGICOS DE ACCIÓN LARGA (LABA) (Tabla 3)

Los **LABA formoterol y salmeterol** están indicados en el tratamiento del asma persistente moderado y grave cuando no hay control de los síntomas con el tratamiento de GCI a dosis bajas-moderadas. **Aunque estén comercializados en monocomponentes, en el contexto del tratamiento del asma deben administrarse siempre conjuntamente con GCI**^{16,17}. Esta asociación es más efectiva y segura que duplicar la dosis de los GCI.

Formoterol está indicado en niños > 6 años de edad, adolescentes y adultos, tiene un inicio de acción rápido, por ello se mencionó que era de utilidad también en el tratamiento de rescate. Salmeterol tiene indicación a partir de los 12 años y en adultos.

Tabla 3. B2-adrenérgicos de acción larga (LABA) en monoterapia

Principio activo	Presentación farmacéutica. Sistema de dispositivo**	Marca comercial
Formoterol*	Suspensión para inhalación en envase a presión 12 µg	Broncoral®; Foradil®; Formoterol Aldounion®; Formoterol Stada®
	Capsulas polvo inhalación Aerolizer 12 µg	Broncoral®; Foradil®; Formoterol Aldounion®;
	Polvo seco Turbuhaler 4,5/9 µg	Oxis®
	Polvo seco Novolizer 12 µg	Formatris®
Salmeterol*	Suspensión para inhalación en envase a presión 25 µg	Beglan®; Betamican®; Inaspir®; Serevent®
	Polvo seco Accuhaler 50 µg	Beglan®; Betamican®; Inaspir®; Serevent®

* Administrar siempre con GCI

**El sistema de dispositivo debe elegirse según características del asma y del paciente *Infarma vol 14, núm 1. Dispositivos para el tratamiento del asma 1ª Parte: Tipos y características. Infarma vol 14, núm 2. Dispositivos para el tratamiento del asma 2ª parte: Criterios de selección*

La doble asociación de GCI y LABA (Tabla 4) forma parte de las opciones de tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes no controlados adecuadamente con GCI y SABA administrados “a demanda”, y que respondan y toleren esta asociación^{1,2}. Dicha opción proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, y precisa una menor cantidad de GCI.

Fluticasona + formoterol, mometasona + indacaterol y fluticasona + vilanterol solo están indicados en >12 años de edad y adultos¹⁷.

Según los informes de evaluación e informe de posicionamiento terapéutico, emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fluticasona + vilanterol no supone un avance terapéutico en el tratamiento del asma^{18,19}.

Tabla 4. Doble asociación terapéutica GCI y LABA

ASOCIACIONES DE GCI CON LABA		
Doble asociación GCI + LABA	Sistema de dispositivo	Marca comercial
Budesonida + formoterol	Aerosol (IPC activado por presión) 160/4,5 µg	Rilast®; Symbicort®
	Polvo seco Turbuhaler 80/4,5 µg; 160/4,5 µg; 320/9 µg	Rilast®; Rilast forte®; Symbicort®; Symbicort forte®
	Polvo seco Spiromax 160/4,5 µg; 320 /9 µg	BiResp®, Duoresp®
	Polvo seco Easyhaler 160/4,5 µg; 320 /9 µg	Bufomix®, Glibiter®
	Polvo seco Forspiro 160/4,5 µg; 320 /9 µg	Budesonida/formoterol Cipla®
Beclometasona + formoterol	Aerosol (IPC activado por presión) 100/6 µg; 200/6 µg	Formodual®, Foster®
	Polvo seco Nexthaler 100/6 µg; 200/6 µg	Formodual®, Foster®
Propionato de Fluticasona + formoterol	Aerosol (IPC activado por presión) 50/5 µg; 125/5 µg; 250/10 µg	Flutiform®
Salmeterol + fluticasona	Aerosol (IPC activado por presión) 25/50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg	Anasma®; Inaladuo®; Plusvent® Seretide®; Salmeterol/fluticasona Cipla®
	Polvo seco Accuhaler 50/100 µg; 50/250 µg; 50/500 µg	Anasma®; Inaladuo®; Plusvent® Seretide®
	Polvo seco Easyhaler 50/500 µg	Flusamix®
	Polvo seco Forspiro 50/250 µg; 50/500 µg	Airflusal®; Salmeterol/fluticasona Cipla®
	Polvo seco Airmaster 50/250 µg ; 50/500	Inhalok®
	Polvo seco Spiromax 12,75/100 µg; 12,75/202 µg	Seffalair®; BroPair®
Furoato de Fluticasona + vilanterol	Polvo para inhalación Ellipta 184/22 µg; 92/22 µg	Revinty®, Relvar®
Mometasona + indacaterol	Polvo para inhalación Breezhaler (cápsula dura) 125/62,5 µg; 125 /127,5 µg ; 125 /260 µg	Bemrist®; Aectura®

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DE CONTROL

El **antimuscarínico de acción larga (LAMA) tiotropio** está disponible en monocomponente, y se utiliza como tratamiento broncodilatador “adicional” de mantenimiento en pacientes no controlados con dosis medias altas de GCI+LABA (Tabla 5).

El uso a largo plazo de LAMA en asma sin GCI concomitantemente se asocia con un incremento del riesgo de exacerbaciones severas¹.

Principio activo	Sistema de dispositivo	Marca comercial
Tiotropio	Suspensión para inhalación Respimat 2,5 µg	Spiriva®
	Polvo seco HandiHaler 18 µg	Spiriva®

El **antagonista de los receptores de los leucotrienos (ARLT) montelukast** se considera como terapia adicional en el tratamiento de los pacientes con asma persistente de leve a moderado, no controlado adecuadamente con GCI en dosis bajas o medias en quienes los SABA “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma o sumado al tratamiento en aquellos casos más graves no controlados empleando dosis elevadas de GCI con LABA^{1,2}.

También se utilizan en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio, y es de utilidad en el alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Montelukast se considera una alternativa de tratamiento a los GCI en pacientes asmáticos que han manifestado efectos adversos o problemas con la técnica de inhalación y no pueden o no desean ser tratados con ellos, así como en aquellos con rinitis alérgica concomitante^{20,21}.

Los GCI son superiores al montelukast en el tratamiento a largo plazo, también si son utilizados a dosis bajas²².

Montelukast se puede añadir a los GCI a dosis medias altas aunque son menos eficaces que añadir LABA. Es decir, si no existiera control de los síntomas del asma con GCI a dosis bajas, resulta más eficaz incrementar la dosis del GCI a dosis medias que asociar montelukast²³.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen cefalea, náuseas, diarrea y dolor abdominal. Vigilancia ante aparición de eventos neuropsiquiátricos.

Principio activo	Presentación comercial	Marca comercial
Montelukast	Comprimidos (recubiertos con película, masticables, granulado) 4, 5 y 10 mg	Singulair®, Pluralais®, Normon®, Vir®, Viatris®, UR®, Teva®, Tarbis®, Sun®, Ratiofarm®, Qualigen®, Pensa®, Mabo®, Kern®, Combix®, Aurovitas®, Asthmapharma®, Alter®, Almus®, Monkasta®, Teknigen®, Stada®, Sandoz®, Normon®, Cinfa®

La **triple asociación terapéutica GCI, LABA y LAMA** (Tabla 7) constituye otra opción de tratamiento de mantenimiento del asma en adultos no controlados adecuadamente con una combinación de un LABA y una dosis media de GCI, y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior y en pacientes con asma persistente grave no controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA, y que tengan un FEV1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %. La adición de tiotropio o de glicopirronio ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones².

- **Indacaterol / glicopirronio / mometasona** precisa visado de receta por parte de los Servicios de Inspección Sanitaria para su financiación por el SNS en pacientes adultos con asma grave que ya estén en tratamiento de mantenimiento con una triple terapia inhalada compuesta por un GCI, un LABA y un LAMA mediante el uso de distintos inhaladores, y en los que, tras evaluar su situación clínica y grado de control del asma, no se considere adecuada la reducción del tratamiento inhalado.

Hay que tener en cuenta que los pacientes tratados con la triple asociación no deben usar como medicación de rescate GCI+formoterol. En estos casos la medicación de rescate debe ser un SABA.

Principio activo	Sistema de dispositivo	Marca comercial
Indacaterol + glicopirronio + mometasona	Polvo para inhalación Breezhaler (cápsula dura) 114/46/136 µg	Energair®, Zimbus®
Beclometasona + formoterol + glicopirronio	Aerosol (IPC activado por presión) 87/5/9 µg; 172/5/9 µg	Trimbow®

ASMA GRAVE NO CONTROLADA (AGNC)

Se dice que un paciente tiene AGNC cuando no responde al tratamiento de mantenimiento optimizado a dosis altas (con buena adherencia terapéutica)²⁴ y posee cualquiera de las siguientes características:

- Asthma Control Test (ACT) < 20 o Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5.
- Dos o más exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 0,7 o FEV1 < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).

Para los pacientes AGNC, actualmente están disponibles otras opciones terapéuticas, como la adición de fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales).

Antes es necesario realizar una evaluación especializada y se recomienda **solicitar un estudio para establecer el fenotipo de asma que tiene el paciente** y ofrecer un adecuado tratamiento personalizado**. Dicho estudio incluye IgE total, pruebas de alergia, eosinófilos en sangre, medida de FENO \pm esputo inducido.

** Fenotipos del asma:

- **Fenotipo alérgico-Th2** (tipo específico de patrón inflamatorio): supone un 40% del asma grave y tiene una base atópica. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno (frecuentemente hay polisensibilización), 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. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, intolerancia a AINEs, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio. Se caracteriza por:
 - Presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de GC.
 - Elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo Th2 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.

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Se trata de terapias de alto impacto que requieren de un seguimiento y evaluación del beneficio/riesgo de forma continuada. Estos tratamientos son prescritos por especialistas en el entorno hospitalario. En función de la presentación de cada fármaco puede ser administrado por el propio paciente o debe de ser administrado en los hospitales de día.

Actualmente en el módulo de prescripción de receta electrónica del Servicio Canario de la Salud es posible visualizar la medicación de uso hospitalario (centro hospitalario), diagnóstico y dispensación hospitalaria.

En el asma grave no controlada con fenotipo alérgico

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE² Indicado a partir de 6 años de edad para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional **en pacientes con AGNC con fenotipo alérgico** que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar GCI diarios a dosis altas más un LABA. Es un fármaco de diagnóstico y dispensación hospitalaria (Tabla 6).

Ha demostrado su eficacia terapéutica (disminución de la dosis de GCI, mejoría de la calidad de vida, reducción de las crisis y las hospitalizaciones)^{25,26,27,28}.

En el asma eosinofílica refractaria grave (independientemente de la presencia de alergia)

Mepolizumab, reslizumab y benralizumab (Tabla 6).

Son anticuerpos monoclonales anti-IL5 (la IL5 es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos en sangre y tejidos). Tanto el mepolizumab como el reslizumab impiden la unión de la IL-5 a la superficie de los eosinófilos, dando lugar a una reducción en su producción y supervivencia. El benralizumab se sitúa en la porción alfa del receptor de la interleucina 5 presente en basófilos y eosinófilos y genera una reacción con las células natural killer que acaba en la apoptosis de todos los eosinófilos.

Forman parte del tratamiento de mantenimiento del asma (no deben ser utilizados para tratar las exacerbaciones agudas). **Están financiados como tratamiento adicional del asma eosinofílica grave no controlada adecuadamente, a pesar del tratamiento con dosis elevadas de GCI+LABA en el último año, o bien con glucocorticoides orales, durante al menos seis meses del mismo periodo de tiempo.**

Según los informes de posicionamiento terapéutico (IPT), emitidos por la AEMPS, han demostrado ser eficaces en reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes, especialmente en aquellos pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados, así como para reducir la dosis diaria de glucocorticoides de aquellos pacientes con asma eosinofílica refractaria grave^{29,30}.

Teniendo en cuenta el elevado impacto presupuestario que estos medicamentos han supuesto tras su introducción en terapéutica, los estudios farmacoeconómicos, recomiendan utilizar los inhibidores de IL-5 (mepolizumab, reslizumab) priorizando a los pacientes con asma eosinofílica refractaria grave que presenten eosinofilia (≥ 500 células/ μL en sangre), en los que la eficacia y la eficiencia resultan netamente superiores al resto.

En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria, con niveles de eosinófilos entre 400-500/ μL , pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año que requieran el uso ≥ 2 ciclos de corticosteroides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos 3 días, o más de 1 exacerbación grave que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica, podría valorarse individualmente su uso si se aprecia un control muy deficiente del asma refractario a las demás opciones disponibles. En todo caso, la selección entre reslizumab y mepolizumab se basará en criterios de eficiencia.

En pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria con niveles de eosinófilos menores de 400 células/microlitro, reslizumab no ha demostrado ser superior a placebo en cuanto a mejora de la función pulmonar, lo que apoya que reslizumab sólo es efectivo en pacientes con el fenotipo de asma eosinofílica con niveles elevados de eosinófilos.

En pacientes con asma eosinofílico, que sea además mediada por IgE, candidatos a recibir inhibidores de IL-5 u omalizumab, la selección tendrá en cuenta criterios de eficiencia.

No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada, ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por IgE³¹.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena α del receptor de la IL-4 que bloquea los efectos de la IL-4 e IL-13. Financiado a partir de los 12 años en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada y/o con elevada fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) que no están adecuadamente controlados con GCI en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento¹⁷. Dupilumab tiene indicación si eosinófilos $> 300/\mu\text{L}$ y/o FENO ≥ 50 ppb y entre 150-300 eosinófilos y FENO > 25 ppb².

Tabla 8. Anticuerpos monoclonales

Principio activo	Presentación farmacéutica. Forma de administración* Dosis y posología	Marca comercial
Asma grave no controlada alérgico		
Omalizumab^a	Solución inyectable en jeringa precargada de 75 y 150 mg. Administración por vía subcutánea La dosis inicial se debe determinar según la concentración de IgE plasmática total (ficha técnica) Posología habitual: una vez cada 4 sem.	Xolair®
Asma eosinofílica refractaria grave (independientemente de la presencia de alergia)		
Mepolizumab^b	Solución inyectable en pluma precargada 100 mg. Dosis según edad (FT). Posología: una vez cada 4 sem. Solución inyectable en jeringa precargada de 100 mg Posología: una vez cada 4 sem.	Nucala®
Reslizumab^c	Solución inyectable 10 mg/ml Administración por perfusión vía EV. Posología: una vez cada 4 sem.	Cinquaero®
Benralizumab^d	Solución inyectable en jeringa precargada 30 mg. Administración subcutánea. Posología: una vez cada 4 sem. para las 3 primeras dosis y luego cada 8 sem. Solución inyectable en pluma precargada 30 mg Administración subcutánea. Posología: una vez cada 4 sem, las 3 primeras dosis y luego cada 8 sem.	Fasenra®
Dupilumab^e	Solución inyectable en jeringa precargada 200 y 300 mg Solución inyectable en pluma precargada 200 y 300 mg Dosis inicial adultos 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos sem. administrados vía subcutánea ¹⁷	Dupilixent®

a Omalizumab: medicamento de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria.

b Mepolizumab: medicamento de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria.

c Reslizumab: medicamento de uso hospitalario, dispensación hospitalaria, y seguimiento adicional.

d Benralizumab: medicamento de diagnóstico hospitalario, dispensación hospitalaria, y seguimiento adicional

e Dupilumab: medicamento de diagnóstico hospitalario, dispensación hospitalaria, y seguimiento adicional

La decisión de continuar con estos tratamientos debe reevaluarse al menos una vez al año en función de la gravedad de la enfermedad, el grado de control de las exacerbaciones y el recuento de eosinófilos en sangre¹⁷.

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE CONTROL PARA EL ASMA

Glucocorticoides sistémicos en situaciones de exacerbación (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible). Es la última opción terapéutica ante el fracaso de las acciones previas.

En algunos pacientes con AGNC hay que recurrir a los glucocorticoides orales (GCO), por ejemplo, cuando hay mal control del asma a pesar de dosis altas de GCI más LABA, (pacientes con limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes). Se usarán a la dosis más baja eficaz ($\leq 7,5$ mg prednisona/día o equivalente) y durante el mínimo tiempo posible. Los esteroides orales de mantenimiento se sitúan por detrás de los tratamientos biológicos y son el último recurso a utilizar. Su uso se asocia a efectos adversos, usualmente graves con el paso del tiempo, por lo que deben reservarse como último escalón terapéutico a las mínimas dosis necesarias. En estos casos no debe pretenderse normalizar la función respiratoria sino conseguir una calidad de vida aceptable en el paciente. No se recomienda mantener estos tratamientos cuando haya otras alternativas disponibles.

La inmunoterapia (IT) debe ser prescrita por médicos con la especialidad correspondiente. La IT subcutánea es eficaz para el asma alérgica bien controlada con tratamientos incluidos en los escalones terapéuticos 2 a 4², siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes clínicamente relevantes. No debe prescribirse a pacientes con AGNC por no estar bien documentada su eficacia y tener un elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales^{32,33,34}. La IT sublingual parece ser capaz de reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate y mejorar el control en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica³⁵.

Macrólidos. Azitromicina podría considerarse en el AGNC no eosinofílica con inflamación y/o infecciones respiratorias recurrentes en tratamiento con GCO, como tratamiento añadido tres días a la semana durante meses. Aunque la eficacia del uso de macrólidos en el tratamiento de mantenimiento del asma continúa siendo controvertida, existen estudios en los que azitromicina, administrada a dosis de 500 mg 3 veces por semana durante 48 semanas, redujo las exacerbaciones y mejoró la calidad de vida independientemente del fenotipo inflamatorio^{36,37}.

Xantinas. La **teofilina** de liberación retardada ha caído en desuso debido a su menor eficacia en comparación con los GCI en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia y sus múltiples efectos adversos. Su uso se debe considerar individualmente en casos muy seleccionados³⁸. Las formas de liberación retardada en el tratamiento crónico se asocian con baja eficacia y múltiples efectos adversos.

Cromonas, actualmente no están comercializadas en España para el tratamiento del asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2021. Available from: www.ginasthma.org
2. Guía Española para el manejo del asma (GEMA 5.2) 2022 www.gemasma.com
3. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schatz M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med*. 2004; 98: 898-905.
4. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-1496. doi:10.1001/jama.2018.2769PubMed
5. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD007313.
6. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887. doi:10.1056/NEJMoa1715275
7. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 129-36.
8. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al.; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2020-30.
9. *Infarma* vol 14, núm 1. Dispositivos para el tratamiento del asma 1ª Parte: Tipos y características) <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/55f58844-011c-11e9-9939-bbccc342e89a/INFARMA%20Dispositivos%20asma%20JUNIO%202022%20con%20PPT.pdf>
10. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003135
11. Castro-Rodríguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract*. 2016a; 2: 5-8.
12. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma effects of growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009471
13. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticosteroids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012; 367(10): 904-12.
14. Ficha de evaluación terapéutica Mometasona furoato. FET_2015_2.pdf (navarra.es)
15. Ficha de evaluación terapéutica Ciclesonida http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/5F8C5116-1548-4E47-9C94-C0BDFAD126C3/197842/FET_2011_10.pdf
16. Comunicación de seguridad de medicamentos de la FDA: Las etiquetas de los medicamentos ahora contienen recomendaciones actualizadas sobre el uso apropiado de medicamentos para el asma inhalados de acción prolongada llamados betaagonistas de acción prolongada (LABA) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213836.htm>
17. Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Fichas técnicas
18. Evaluación nuevo medicamento CADIME_FEM_2015-04_FLUTICASONA-VILANTEROL-ASMA_.pdf
19. fluticasona/vilanterol INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO (aemps.gob.es)
20. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: 60-8.
21. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*. 2006; 61: 737-42.
22. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2005; 118: 649-57
23. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(10):CD009585.
24. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343- 73.
25. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60: 309-16.
26. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2008; 63: 592-6.
27. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2379-86.
28. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(1): CD003559.
29. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave (aemps.gob.es). https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf?x53675
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica (aemps.gob.es) https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf?x53675
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica 2019 (aemps.gob.es) https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf
32. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897-909.
33. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74: 855-73.
34. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1129-36.
35. Lin SY, Ereksomma N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *JAMA*. 2013; 309: 1278-88.
36. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 659-68.
37. Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG, Barker D, Upham JW, Yang IA, et al. Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMAZES substudy. *Thorax*. 2021 Jul; 76(7): 733-6.
38. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002885.

Autores: Erica Montes Gómez, Fidelina de la Nuez Viera, Carlos Cabrera López (FEA Neumología HUGC Dr Negrin), María Altabás Betancor, Mercedes Plasencia Núñez, Raquel Mesa Expósito, Olaya Pedreira González.

Comité Editorial

Presidenta	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
Vocales	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). María Altabás Betancor (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). M ^a Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica). Olaya Pedreira González (Farmacéutica)
Coordinadora	Erica Montes Gómez (Médico de Familia).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.

ISSN: 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

