

Manejo del asma grave difícil de tratar

Opciones para pacientes asmáticos que requieren el uso continuo o frecuente de corticoides orales.

BMJ 2017;358:j3403

Página 1



Cookie policy

Resumen

El tratamiento de los adultos con asma incontrolada a pesar del tratamiento con terapias de altas dosis es un reto para los médicos y los pacientes. Normalmente, las guías nacionales e internacionales recomiendan intensificar el tratamiento, lo que implica el uso de corticosteroides. Los riesgos asociados al tratamiento sistémico con corticosteroides de acción prolongada están bien documentados y han llevado a la búsqueda de alternativas. Los recientes avances en la comprensión de la patología del asma han impulsado el desarrollo de otras opciones terapéuticas.

► ¿Cuán común es?

Los objetivos del manejo del asma son el buen control de los síntomas y exacerbaciones mínimas. Los objetivos del tratamiento deben ser identificados y acordados como parte de un plan de acción para el asma. Sin embargo, es importante reconocer que los pacientes pueden desear equilibrar estos objetivos frente a la posibilidad de sufrir sus efectos adversos o los inconvenientes para tomar la medicación necesaria para lograr el control perfecto. La última revisión de las guías del British Thoracic Society (BTS) y el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) actualiza las opciones terapéuticas farmacológicas para pacientes con asma.

Mientras que la evidencia de los ensayos clínicos y metaanálisis son útiles para orientar las decisiones de las políticas sanitarias, el asma es una enfermedad heterogénea y las decisiones terapéuticas deben tener en cuenta las características del paciente, las que pueden predecir la respuesta, las preferencias del paciente y las cuestiones prácticas, como la adherencia al tratamiento y la técnica para inhalar.

► ¿Cuáles son las etapas del manejo del asma difícil, grave y refractaria?

La evaluación de la gravedad del asma se basa en el nivel de tratamiento necesario para controlar los síntomas y prevenir algunas exacerbaciones. Los pacientes con asma grave no controlada continúan con los síntomas a pesar de recibir terapias de altas dosis. Una proporción de pacientes con asma difícil o grave tendrá la enfermedad refractaria grave que no responde satisfactoriamente a las terapias existentes. Siempre que sea posible, la evaluación de las personas con asma difícil debería ser realizada por un equipo multidisciplinario dedicado al manejo del asma, con expertos en la evaluación y manejo del asma difícil.

► Confirmar el diagnóstico

Como primer paso es importante confirmar que la causa principal de los síntomas es el asma. Un estudio de 100 pacientes derivados a servicios terciarios con diagnóstico de asma difícil halló que 12 de ellos no tenían asma y eran portadores de otras 7 patologías responsables de sus síntomas. Los factores asociados al asma difícil son la alergia y la morbilidad psicológica coexistente.

◆ Evaluación de la adherencia

La no adherencia puede ser involuntaria, como resultado de problemas con la técnica de inhalación o el régimen de dosificación, lo que puede ser abordado con el apoyo y asistencia de los profesionales de la salud. La no adherencia intencional suele estar impulsada por el temor a los efectos adversos de los corticosteroides. Como la no adherencia a la inhalación de corticosteroides se asocia con mayor riesgo de mal control del asma, la adherencia debe ser evaluada en forma regular.

Una elevada proporción de recetas de agonistas β_2 de acción corta que supera al número de recetas de inhaladores con corticosteroides debe impulsar la evaluación de la adherencia. Los pacientes que usan excesivas cantidades de un

agonista β_2 de acción corta (por ej., se prescribieron más de 12 inhaladores paliativos de acción corta en los 12 meses previos) deben ser invitados a una pronta revisión del control del asma. Una vez identificada la falta de adherencia no intencional es importante comprender las razones que la motivaron e implementar una variedad de técnicas para superarlo, incluyendo los programas de educación estructurados.

Algunos pacientes tienen un diagnóstico equivocado de asma y sus síntomas pueden estar ocasionados por otras patologías

Es necesario saber que:

- El asma causa 1.000 muertes/año en el Reino Unido.
- Los objetivos terapéuticos deben ser personalizados y acordados como parte de un plan de acción para el asma.
- Evaluación de las personas con asma difícil, la que debería estar realizada por un equipo multidisciplinar dedicado al asma.
- Algunos pacientes tienen un diagnóstico equivocado de asma y sus síntomas pueden estar ocasionados por otras patologías.
- Los corticosteroides orales son la base del tratamiento para los pacientes con asma grave y son eficaces para la mayoría de los pacientes, pero deben ser utilizados en las dosis más bajas que permitan el control completo del asma.

► Manejo de las comorbilidades y factores desencadenantes

Se debe identificar y tratar cualquier comorbilidad que contribuya al mal control, como la rinitis o el reflujo gastroesofágico. Por otra parte, se debe detectar cualquier desencadenante a través de una historia cuidadosa, incluyendo el empeoramiento de los síntomas en el lugar de trabajo y los factores empeoramiento de los síntomas como el tabaquismo. Una vez que se ha asegurado la adherencia al tratamiento y la técnica de inhalación correcta, se estima que el 5% de todos los pacientes asmáticos califican para el diagnóstico de asma refractaria severa. Los pacientes con asma grave tienen una significativa morbilidad por la enfermedad y, como consecuencia de los efectos adversos de los corticosteroides por vía oral, así como una disminución de la calidad

Guía BTS/SIGN para el tratamiento del asma en los adultos

Terapia de alivio intermitente

- Agonista β_2 de acción corta (SABA) para alivio de los síntomas

Terapia preventivo regular

- Dosis bajas de corticosteroides inhalados

Terapia inicial complementaria

- Agonistas β_2 inhalados de acción prolongada (LABA)

Otras terapias complementarias

• Si no hay respuesta a los LABA complementarios, suspenderlos e indicar dosis medias de corticosteroides inhalados. Si la respuesta a los corticosteroides es inadecuada, considerar ensayos secuenciales de:

- antagonista del receptor de leucotrienos (LTRA)
- antagonista muscarínico de larga acción (LAMA) (uso sin licencia)
- Hay beneficio de complemento LABA pero no control adecuado del asma:
 - Continuar LABA y aumentar los corticosteroides inhalados a dosis medias
 - Continuar los LABA y los corticosteroides inhalados y considerar los LTRA, teofilina o LAMA

Terapias de altas dosis (consulte paciente para la atención especializada)

- Aumentar los corticosteroides inhalados a dosis altas o agregar un cuarto fármaco (tal como LTRA, teofilina, agonista β_2 vía oral, LAMA)

Uso continuo o frecuente de corticosteroides orales (consultar paciente para la atención especializada)

- Corticosteroides por vía oral diariamente a la dosis más baja
- Mantener una dosis elevada de corticosteroides inhalados
- Considerar otros tratamientos para minimizar el uso de corticosteroides orales.

► ¿Cuáles son las opciones terapéuticas actuales?

Los corticosteroides orales son el pilar del tratamiento para los pacientes con asma grave y son eficaces para la mayoría de ellos, pero se deben utilizar las dosis más bajas que mantengan el control del asma. Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para detectar los efectos adversos, como osteoporosis, cataratas, diabetes, aumento de peso, hipertensión y supresión adrenal. Hay algunas pruebas que permiten ajustar el tratamiento basadas en el recuento de eosinófilos en el esputo inducido, pero esta prueba puede estar disponible solo en centros especializados.

Definición del control completo del asma

- No hay síntomas diurnos
- No hay despertares nocturnos causados por el asma
- No hay necesidad de medicación de rescate
- No hay ataques de asma
- No hay limitaciones en la actividad, incluyendo el ejercicio
- Función pulmonar normal
- Los efectos adversos de la medicación son mínimos

Hasta ahora se han hecho pocos ensayos clínicos específicamente diseñados para investigar las intervenciones para el asma grave. La evidencia de los tratamientos anteriores se basa en pequeños estudios retrospectivos. Actualmente, los fármacos aprobados están avalados por la evidencia más valiosa presentada como parte del proceso para obtener su licencia.

► Inmunosupresores

Durante muchos años, la única opción de ahorro de esteroides fue el uso de inmunosupresores, como la ciclosporina o el metotrexato.

Las guías BTS/SIGN destacan que los inmunosupresores pueden disminuir los requerimientos de corticosteroides a largo plazo, pero todos ellos tienen efectos adversos importantes. No hay evidencia de que los efectos beneficiosos sean persistentes con la interrupción del tratamiento, y existe una marcada variación en la respuesta.

Una serie de revisiones de Cochrane han evaluado el uso de los inmunosupresores como agentes ahorradores de esteroides en el tratamiento del asma crónica. Los autores concluyeron que los cambios observados con la ciclosporina, el oro, el metotrexato y la azatioprina tuvieron escasa importancia clínica y que cada medicamento se asoció con efectos adversos graves. El tratamiento con un inmunosupresor debe ser realizado por un especialista.

► Anticuerpos monoclonales anti-IgE

Se estima que más de 50% de las personas con asma mal controlada tienen asma alérgica mediada por la IgE, y por lo tanto pueden beneficiarse de los tratamientos dirigidos a la IgE.

El omalizumab se indica como tratamiento complementario para los pacientes con asma alérgica grave persistente que tienen una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes, con reducción de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo <80%), así como síntomas diurnos frecuentes o despertares nocturnos y múltiples exacerbaciones del asma grave documentadas a pesar de los corticoides inhalados a dosis altas diarias, además de un agonista β_2 de acción prolongada inhalado.

Un metaanálisis identificó 25 estudios controlados con placebo de omalizumab (21 con administración subcutánea) para personas con asma moderada a grave. En las personas que recibieron corticosteroides por vía oral o inhalados, el tratamiento con omalizumab resultó en una reducción de las exacerbaciones del 26% en los pacientes que recibieron placebo al 16% en los pacientes que recibieron omalizumab durante 16 a 60 semanas, aunque la evidencia en el asma grave fue menos clara.

El riesgo de ≥ 1 internaciones hospitalarias se redujo de 3% en los pacientes que recibieron placebo al 0,5% en los pacientes que tratados con omalizumab durante 28 a 60 semanas. Las personas que recibieron omalizumab fueron significativamente más propensas a reducir o suspender por completo los corticosteroides inhalados pero los resultados no fueron estadísticamente significativos para el grupo que suspendió los corticosteroides orales.

► Terapias antieosinófilos

El mepolizumab fue aprobado para el tratamiento complementario del asma refractaria. Los eosinófilos se administran por inyección subcutánea, 1 vez/4 semanas.

Una revisión de Cochrane (1.707 participantes, 8 estudios) sobre el uso del mepolizumab en el asma de cualquier gravedad halló evidencia limitada para la mejoría del puntaje de calidad de vida relacionada con la salud y para la reducción de las exacerbaciones en las personas con asma eosinofílica grave. Todos menos 1 estudio utilizaron la vía intravenosa, que en la actualidad no está aprobada, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre su lugar en el manejo del asma. En varios de los estudios se detectó un sesgo de selección.

Dos estudios utilizaron la vía subcutánea con licencia. Uno incluyó un grupo aleatorizado para recibir mepolizumab por vía subcutánea (duración del ensayo: 32 semanas). Este grupo estuvo integrado por 194 pacientes con asma eosinofílica grave y exacerbaciones asmáticas recurrentes a pesar del tratamiento con corticosteroides orales y/o inhalados. La tasa de exacerbaciones por persona y por año fue de 0,83 para el mepolizumab subcutáneo vs. 1,74 en el grupo placebo, una reducción relativa del 53%.

Un segundo ensayo de 135 pacientes con asma eosinofílica grave que recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea c/4 semanas informó un efecto ahorrador de corticosteroides significativo comparado con el placebo (dosis de corticosteroides orales reducida un 90-100% en el 28% de los participantes vs. 11% de los participantes) mejoró los resultados secundarios, incluyendo un número menor de exacerbaciones y mejores puntajes del control del asma, con un perfil de seguridad similar.

Los efectos adversos asociados al fármaco incluyen reacciones agudas de hipersensibilidad retardada, reacciones en el lugar de la inyección, cefalea y dolor de espalda.

► Infusión continua de agonistas β_2

Se halló poca evidencia para apoyar el uso de infusiones continuas de agonistas β_2 . Un estudio retrospectivo de la infusión prolongada de terbutalina subcutánea durante una media de 87 meses (rango 7-216) en 42 pacientes con asma grave inestable halló una reducción estadísticamente significativa del número de ingresos hospitalarios por año. Se produjo una reducción general del uso de corticosteroides por vía oral del 59%. Sin embargo, los efectos adversos fueron comunes y, en algunos casos, graves.

► Inmunoterapia

La inmunoterapia específica con alérgenos tiene el objetivo de inducir tolerancia administrando gradualmente dosis crecientes de alérgenos específicos. Una revisión de Cochrane (3.792 participantes, 88 ensayos) de inmunoterapia subcutánea en el asma reportó una reducción general significativa de los síntomas y del uso de medicación.

Se estima que en 1 de cada 16 pacientes podrían aparecer reacciones adversas locales y, reacciones sistémicas en 1 cada 9. La opinión de los expertos indica que esta terapia no es utilizada en la práctica clínica.

El uso de la inmunoterapia sublingual también ha sido revisado. Un metaanálisis (1,706 participantes, 25 estudios) halló una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas del asma, el uso de medicación de rescate, las pruebas de función respiratoria y de la hiperreactividad pulmonar. No se observaron efectos adversos graves, pero sí reacciones adversas locales, generalmente bucales, además de prurito, eritema y edema. La guía de BTS/SIGN no recomienda el uso de inmunoterapia subcutánea o sublingual para el tratamiento del asma.

► Termoplastia bronquial

La hiperreactividad de las vías respiratorias es una característica importante del asma y se cree que se debe a la hiperplasia e hipertrofia de su músculo liso. La termoplastia bronquial reduce la masa muscular lisa de la vía aérea con el objetivo de tratar la hipertrofia del músculo liso. Dos estudios multicéntricos y un estudio controlado con placebo mostraron algunos resultados beneficiosos. En la actualidad, no es posible predecir cuáles serán los pacientes que responderán a este procedimiento invasivo que requiere 3 broncoscopias.

La guía de NICE establece que la termoplastia debería ser utilizada solo con disposiciones especiales para el manejo clínico, consentimiento y auditoría o investigación. La selección y el tratamiento de los pacientes deben ser realizados por un equipo respiratorio con conocimientos especiales en el manejo de asma grave y todos los detalles de los pacientes sometidos a este procedimiento deben ser remitidos al Difficult Asthma Registry.

⇒ Conclusiones

Los pacientes con asma grave a pesar del tratamiento con terapias optimizadas de altas dosis deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario de atención del asma en clínicas especializadas. Es importante confirmar que el asma es la causa de los síntomas, que los pacientes cumplen con el tratamiento indicado y que son capaces de utilizar las terapias prescritas.

Los **corticosteroides** orales son la principal opción terapéutica para las personas con asma grave, pero están asociados con un patrón de efectos adversos bien reconocido. Para los pacientes cuya asma no puede ser controlada, los recursos terapéuticos que quedan son limitados, a pesar de la terapia de altas dosis.

Rferencias bibliográficas

- 1 British Thoracic Society. 2016 and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-uideline-2016/.
- 2 Global Initiative for Asthma (GINA). 2016. Global strategy for asthma management and prevention. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-managementand-prevention/>
- 3 Asthma UK. 2016. Asthma facts and statistics. www.asthma.org.uk/about/media/factsand-statistics/.
- 4 Health and Social Care Information Centre. 2015. Quality and Outcomes Framework—prevalence, achievements and exceptions report. England, 2014-15. <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB18887/qof-1415-Report%20v1.1.pdf>.
- 5 England NHS. 2016. 2013/14 NHS standard contract for respiratory: severe asthma (adult). www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/a14-respiratory-sev-asthma.pdf.
- 6 Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;358:478-83. doi:10.1183/09031936.03.00017003 pmid:14516138.
- 7 Royal College of Physicians. 2014. Why asthma still kills. www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills.
- 8 Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;358:1308-15. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.019 pmid:21511454.
- 9 Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006;358:1139-51. doi:10.1016/j.rmed.2006.03.031 pmid:16713224.
- 10 Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;358:CD003559.pmid:24414989.
- 11 Gibeon D, Menzies-Gow A. Recent changes in the drug treatment of allergic asthma. *Clin Med (Lond)* 2013;358:477-81. doi:10.7861/clinmedicine.13-5-477 pmid:24115705.
- 12 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;358:343-73.doi:10.1183/09031936.00202013 pmid:24337046.
- 13 Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;358:CD002993.pmid:11406057.
- 14 Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;358:CD002985.pmid:11406053.
- 15 Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;358:CD000391.pmid:10796540.
- 16 Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;358:CD003270.pmid:14974011.17 National Institute for Health and Care Excellence. TA278: Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (NICE technology appraisal guidance 278). 2013. www.nice.org.uk/guidance/TA278.
- 18 Scottish Medicines Consortium. 2011. Omalizumab (Xolair®) 75mg, 150mg solution for injection. www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/708_11_omalizumab_xolair/omalizumab_75mg_150mg_solution_for_injection_Xolair.
- 19 Xolair 75mg solution for injection. Summary of product characteristics, UK. Novartis Pharmaceuticals UK, June 2015.
- 20 Nucala 100 mg powder for solution for injection. Summary of product characteristics, UK. GlaxoSmithKline, 2015.
- 21 Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;358:CD010834.pmid:26214266.
- 22 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;358:1198-207. doi:10.1056/NEJMoa1403290 pmid:25199059.
- 23 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;358:1189-97. doi:10.1056/NEJMoa1403291 pmid:25199060.
- 24 Mansur AH, Afridi L, Sullivan J, Ayres JG, Wilson D. Continuous terbutaline infusion in severe asthma in adults: a retrospective study of long-term efficacy and safety. *J Asthma* 2014;358:1076-82. doi:10.3109/02770903.2014.939281 pmid:25019350.
- 25 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;358:CD001186.pmid:20687065.
- 26 Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;358:1162-72. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01205.x pmid:16942563.
- 27 Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;358:CD011293.pmid:26315994.

28 Trivedi A, Pavord ID, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med* 2016;358:585-92. doi:10.1016/S2213-2600(16)30018-2 pmid:27230825.

29 Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;358:1327-37. doi:10.1056/NEJMoa064707 pmid:17392302.

30 Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;358:1185-91. doi:10.1164/rccm.200704-571OC pmid:17901415.

31 Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;358:116-24. doi:10.1164/rccm.200903-0354OC pmid:19815809.

