

Asma

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Se trata de un problema de salud de elevada prevalencia, con importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas que la padecen y que genera un importante consumo de recursos sanitarios y unas fuertes pérdidas sociales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo, con cerca de 235 millones de afectados. En España más de la mitad de las personas con asma no son diagnosticadas.

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Los fármacos usados para tratar el asma pueden clasificarse en dos categorías: broncodilatadores y antiinflamatorios; los broncodilatadores son utilizados para revertir el broncoespasmo, mientras que los antiinflamatorios actuarían sobre la patología subyacente. Por su parte, la terapia inmunológica del asma se fundamenta en la actuación sobre los componentes etiopatogénicos de tipo alérgico que determinan la aparición, persistencia y agudización del asma. Básicamente, existen dos estrategias que actualmente están una fase relativamente incipiente; por un lado, los agentes inmunosupresores selectivos que bloquean algunas de las vías patogénicas del asma; por otro, la inmunoterapia desensibilizante que busca reducir la capacidad de inducción o recrudecimiento del asma de determinados alérgenos implicados específicamente en cada caso.

El farmacéutico puede jugar un papel relevante tanto en la detección de pacientes que demandan reiteradamente medicación para aliviar sintomatología respiratoria y que deben remitirse al médico para confirmar un diagnóstico y establecer el adecuado tratamiento, como en la optimización del tratamiento en pacientes asmáticos. En este sentido, la participación del farmacéutico en la mejora de la cumplimentación del tratamiento farmacológico y del resto de pautas terapéuticas se hace especialmente relevante, ya al menos la mitad de los pacientes toman menos del 75% de la medicación inhalada que se les ha prescrito, siendo particularmente alarmante la falta de adherencia en niños y adolescentes.

miento del diagnóstico diferencial con otras enfermedades crónicas del sistema respiratorio – como la EPOC – es su reversibilidad (Piniella, 2010). Los **parámetros funcionales respiratorios** más habitualmente utilizados en la descripción clínica del asma son:

– **Capacidad Vital (CV):** volumen máximo que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en condiciones **no forzadas**, y corresponde a la suma VC + VR + VRE:

- **Volumen corriente (VC):** cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), lo que da idea del volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio. Habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, que no corresponde exactamente al inspirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado. En término medio es de 0,5 litros en los adultos.

- **Volumen de Reserva Inspiratoria (VR):** máximo volumen de aire que puede ser inspirado. Se sitúa habitualmente en torno a 3 litros (con las evidentes diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).

- **Volumen de Reserva Espiratoria (VRE):** volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l en los adultos.

– **Capacidad Vital Forzada (CVF):** es el equivalente a la capacidad vital (CV), pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.

– **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁):** volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Una variante

INTRODUCCIÓN

La Guía Española para el Manejo del Asma define el asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la

inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (GEMA, 2009). Precisamente, la gran característica del asma, sobre todo en cuanto al plantea-

de este parámetro es el **VEF_{1%}**, la fracción correspondiente del VEF₁ entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ($VEF_{1\%} = [VEF_1 / CV] \times 100$). Actualmente, se acepta también como valor porcentual el correspondiente al **cociente VEF₁/CVF**.

El asma en adultos se clasifica por el grado de gravedad en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Cortijo, 2014). Se reflejan en la tabla 1.

Por su parte, en los niños se definen dos patrones principales de asma: episódica y persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo

del número de crisis que presente (Tabla 2). En cualquier caso, el asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave.

EPIDEMIOLOGÍA

Como se ha indicado, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo, con cerca de 235 millones de afectados. Por su parte, la cifra de afectados en Europa es de alrededor de 29 millones. Además, supone la quinta causa

de muerte en los países desarrollados.

Por lo que respecta a España, un amplio estudio epidemiológico (Urrutia, 2007) ha evaluado los cambios en la prevalencia de asma después de un período de 9 a 10 años en una cohorte de adultos jóvenes, por parte del grupo español del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Se trata de un estudio de cohortes multicéntrico que tuvo lugar en 27 centros de toda Europa, estando los españoles ubicados en Albacete, Barcelona, Galdakao (Bizkaia), Huelva y Oviedo. Los resultados mostraron que entre los nuevos fumadores, la prevalencia de si-

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL ASMA EN ADULTOS

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (≤ 2 días/semana)	>2 días/semana	Diarios	Varias veces al día
Medicación de alivio (agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta)	No (≤ 2 días/semana)	>2 días/semana (no a diario)	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	≤ 2 veces/mes	>2 veces/mes	>1 vez/semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Moderada	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV1), % teórico	>80%	>80%	>60% y <80%	$\leq 60\%$
Exacerbaciones	Ninguna	$\leq 1/año$	$\geq 2/año$	$\geq 2/año$

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DEL ASMA INFANTIL

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	De pocas horas o días de duración; <1 cada 10-12 semanas; máximo 5 crisis/año	<1 cada 5-6 semanas; máximo 8 crisis/año	>1 cada 4 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomática. Buena tolerancia al ejercicio	Asintomática	Leves	Frecuentes
Sibilancias	No	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzo moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	No	No	≤ 2 noches/semana	>2 noches/semana
Medicación de alivio (agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta)	No	No	≤ 3 días/semana	>3 días/semana
Función pulmonar: - FEV1, % teórico - Pico de flujo espiratorio (PEF)	>80% <20%	<80% <20%	>70% y <80% >20% y <30%	<70% <30%

bilancias en los últimos 12 meses se incrementó de 10% a 33%, mientras que la frecuencia de la expectoración, del 8% al 22% ($P < 0,05$). En los ex-fumadores, las prevalencias de sibilancias y producción de flemas disminuyeron del 21% al 12% y del 15% al 8%, respectivamente ($P < 0,05$). La prevalencia de los síntomas fueron similares para los que nunca habían fumado, aunque la frecuencia de asma diagnosticada aumentó del 4% al 7% ($P < 0,05$). La tasa de asma reportados aumentó anualmente en un 0,34% ($CI_{95\%}$ 0,20-0,48%), mientras que el asma diagnosticada aumentó en un 0,26% ($CI_{95\%}$ 0,13-0,39%) y tratamiento del asma en un 0,16% ($CI_{95\%}$ 0,07-0,25%). En definitiva, en España la prevalencia de síntomas asmáticos en niños ha sufrido un aumento global significativo en el grupo de 6-7 años, aunque en los adultos la prevalencia es inferior a la de los países anglosajones y centroeuropeos. El *Estudio Europeo de Salud Respiratoria* constató en nuestro país que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento.

Por otro lado, en el estudio *IBERPOC*, que evaluó personas de entre 40 y 69 años de edad, un 4,9% declaró haber sido diagnosticado de asma, siendo la prevalencia mayor en las mujeres (*Cortijo, 2014*). En la infancia el asma es más frecuente en los niños que en las niñas, situación que se invierte en la edad adulta, y vuelve a ser la prevalencia mayor entre los varones en la vejez.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los principales síntomas y signos clínicos que caracterizan al asma son una **obstrucción bronquial reversible**, con manifestación clínica como episodios de disnea y tos; el término reversible indica

que responde bien a la medicación broncodilatadora, considerándose aceptable una respuesta de FEV₁ superior al 15%. La **inflamación** caracterizada por unas alteraciones histológicas consistentes básicamente en infiltración de la mucosa por *eosinófilos* activados que segregan diversos productos citotóxicos (anión superóxido, proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina), *linfocitos T facilitadores (helper)* (Th, CD4+) y *mastocitos*; también existe descamación de células epiteliales y engrosamiento de la membrana basal por incremento de los depósitos de colágeno de los tipos I, III y V, junto con fibronectina. Por último, la **hiperreactividad bronquial**, ligada a la descamación y el daño del epitelio de las vías aéreas, que permiten la exposición directa a irritantes de las terminaciones nerviosas subepiteliales, lo cual provoca reflejos axónicos locales y reflejos vagales que pueden producir broncoconstricción, hipersecreción de moco, tos y vasodilatación con extravasación, lo que ocasiona edema e infiltración de células inflamatorias. La hiperreactividad bronquial se ha atribuido a distintas causas (entre otras, a anomalías de la inervación adrenérgica, a alteraciones en las catecolaminas circulantes, a defectos de los receptores β-adrenérgicos y/o al aumento del tono vagal).

La obstrucción al flujo aéreo producida en el asma se origina principalmente durante la espiración. Como consecuencia, se produce un aumento de la resistencia en la vía aérea y un descenso en el FEV₁, la relación FEV₁ / capacidad vital forzada (CVF), y el pico de flujo espiratorio (PEF). Todos estos cambios originan una disminución en la capacidad vital y un aumento del volumen residual y de la capacidad residual funcional (CRF), generando un atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación pulmonar, alteraciones características de la crisis asmática.

En un ataque de asma se produce un desequilibrio en la rela-

ción ventilación-perfusión con un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, lo cual implica la disminución de la presión parcial de O₂ en sangre. Además, este desacoplamiento ventilación-perfusión implica un aumento del espacio muerto fisiológico y, si la ventilación alveolar no aumenta lo suficiente, se produce un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂). En suma, la hipoxemia que acompaña el ataque de asma suele ser moderada y responde favorablemente al aumento de la concentración de oxígeno inspirado. La evolución de la PCO₂ depende de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la aparición de fatiga muscular respiratoria.

La obstrucción bronquial que se produce en un ataque agudo de asma exige un aumento significativo del trabajo respiratorio como consecuencia del incremento en la resistencia pulmonar como en la carga elástica pulmonar, así como una menor eficiencia en la contracción del diafragma debido a la pérdida parcial de su curvatura por la hiperinsuflación pulmonar. Estas alteraciones se reconocen clínicamente de forma inicial por la contracción activa de la musculatura respiratoria accesoria y por la existencia de respiración abdominal paradójica y toracoabdominal alternante en una fase posterior.

La presión en la arteria pulmonar entre las crisis es normal en los pacientes con asma; sin embargo, es frecuente que ésta aumente durante la crisis aguda (hipertensión pulmonar [HTP]). Durante la crisis asmática grave, hay un aumento en la poscarga derivado de la HTP. Por otro lado, la elevada presión pleural negativa inspiratoria puede impedir el movimiento sistólico de la pared libre ventricular derecha, provocando un fallo ventricular derecho fundamentalmente inspiratorio. Finalmente, la presión pleural positiva generada durante la espiración compromete el retorno venoso, lo que se manifiesta en

forma de ingurgitación yugular durante esta fase del ciclo respiratorio.

Aunque frecuentemente se relaciona al asma con la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**, se trata de entidades claramente diferenciadas (y diferenciables clínica y funcionalmente). El asma suele presentarse durante la infancia (aunque también puede aumentar la incidencia en edades avanzadas), mientras que la EPOC afecta típicamente a pacientes mayores de 40 años; en el asma no existe ninguna correlación con el tabaquismo (más allá del empeoramiento general de la función respiratoria), mientras que en la EPOC constituye un antecedente casi obligado; asimismo, la disnea solo aparece en los pacientes asmáticos durante los ataques, tras la exposición a alérgenos, irritantes o ejercicio físico, mientras en los pacientes con EPOC es habitual en las tareas cotidianas, especialmente cuando se requiere un cierto grado de ejercicio físico. La presencia de tos productiva (con producción de abundantes esputos), particularmente por las mañanas, es propia de la EPOC, mientras que en los asmáticos puede producirse una tos nocturna de tipo no productivo (tos seca).

En cuanto a la espirometría, en el asma la proporción FEV₁/CVF solo es baja durante las crisis asmáticas, mientras que en la EPOC suele estar persistentemente por debajo del 70%; además, en la EPOC existe una escasa variación diaria en el pico de flujo espiratorio, mientras que en el asma hay una notable variabilidad, aunque es frecuente una reducción matutina. La respuesta a los corticosteroides inhalados es otro elemento diferencial entre asma y EPOC, ya que los asmáticos suelen experimentar una mejoría evidente, mientras que menos del 20% de los pacientes con EPOC responden favorablemente.

ETIOPATOGENIA

El **asma** ha pasado de ser considerada una reacción de hiper-sensibilidad de tipo I, en la que lo importante era el episodio de broncoespasmo desencadenado por la liberación de mediadores tras la desgranulación del mastocito al producirse la reacción alérgeno-inmunoglobulina E (IgE) específica, a ser interpretada en la actualidad como un **proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas** puesto en marcha por una serie de factores desencadenantes. Dichos factores desencadenantes son alergia, actividad profesional, ejercicio físico, infecciones, fármacos, reflujo gastroesofágico y factores emocionales. De ellos, el más común y relevante es, con gran diferencia, la alergia. De todos los factores predisponentes, la **atopia** – predisposición a producir cantidades anormales de Ig E en respuesta a determinados alérgenos – constituye el factor más importante, aunque la prevalencia de atopia en la población general en España oscila entre el 30 y el 50%, lo que es 5-10 veces más que la del asma.

ALERGIA

Los alérgenos involucrados son proteínas de origen animal y vegetal. En España, los procedentes de los **ácaros** (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*) son los alérgenos más comunes, sobre todo en las zonas húmedas y cálidas, como en las costas, y están presentes en el polvo doméstico. Su mayor antigenemia se encuentra en las heces y no en su estructura morfológica. La exposición a ácaros del polvo en el primer año de vida se correlaciona con el posterior desarrollo de asma.

Otros alérgenos proceden de **pólenes** procedentes fundamentalmente de hierbas, arbustos y árboles. En España destacan, por su frecuencia, la parietaria (*Parie-*

taria judaica) y el olivo (*Olea europaea*). Los granos de polen son transportados por el aire y suelen producir asma típicamente estacional, ya que se diseminan en período de floración; son neumoalérgenos potentes con gran capacidad antigénica y producen especial sensibilización en las personas atópicas. Otros pólenes frecuentemente alergénicos son los de algunas gramíneas, como el centeno (*Secale cereale*) y el trigo (*Triticum sativum*), ciertas hierbas (*Plantago lanceolata*) y árboles, como el avellano (*Corylus avellana*).

Los **mohos** alergénicos, mayoritariamente hongos y levaduras, son considerados como alergenos interiores, aunque pueden crecer y desarrollarse en diferentes medios, siendo más frecuentes en zonas húmedas y lluviosas. Los más frecuentemente relacionados con el asma son *Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.* y *Cladosporium sp.*

Los **epitelios y fluidos biológicos de diversos animales** pueden actuar también como potentes alérgenos, siendo los más comúnmente implicados los de gatos, perros, roedores y pájaros. Estos restos se encuentran normalmente en suspensión en el aire, por lo que actúan de potentes neumoalérgenos. Es especialmente importante es el caso de los gatos, que sensibilizan a los individuos susceptibles a través de dos vías: antígenos contenidos en la saliva y en las glándulas sebáceas de la raíz pilosa.

También algunos **aditivos alimentarios** han sido asociados con el desarrollo o agravamiento del asma. Aunque frecuentemente se habla de *alergias alimentarias*, en realidad no siempre existen mecanismos inmunológicos y se trata, en ese caso, de *intolerancias alimentarias*, aunque eventualmente puedan potenciar los mecanismos inmunológicos del asma. En el caso de los **sulfitos** (presentes, entre otros muchos alimentos, en cerveza, vino, bebidas cítricas, mariscos,

patatas chips y alimentos precocinados), no se conoce muy bien su mecanismo de acción, aunque algunas hipótesis sugieren que podrían producir broncospasmo y otras que indican que actuarían sobre una determinada población con déficit de la enzima sulfatoxidasa, lo que impediría el metabolismo de los sulfitos a sulfatos. También los **glutamatos** son ampliamente utilizados; su interferencia con los mecanismos patogénicos asmáticos podría estar relacionada con una estimulación de la vía neurogénica del asma. En el caso de la **tartracina**, un colorante amarillo-anaranjado ampliamente utilizado en cocina industrial y doméstica, existe una abundante bibliografía que recoge casuística de alergia y desencadenamiento de broncoespasmo, posiblemente cruzada con la hipersensibilidad a los AINE. Finalmente, aunque se ha acusado a **benzoatos** y **parabenos** de incrementar el riesgo de crisis asmáticas, la realidad es que existen muy pocos datos contrastados de reacciones de hipersensibilidad debidas a estos productos – utilizados como estabilizantes y conservantes alimentarios y farmacéuticos – en sujetos asmáticos.

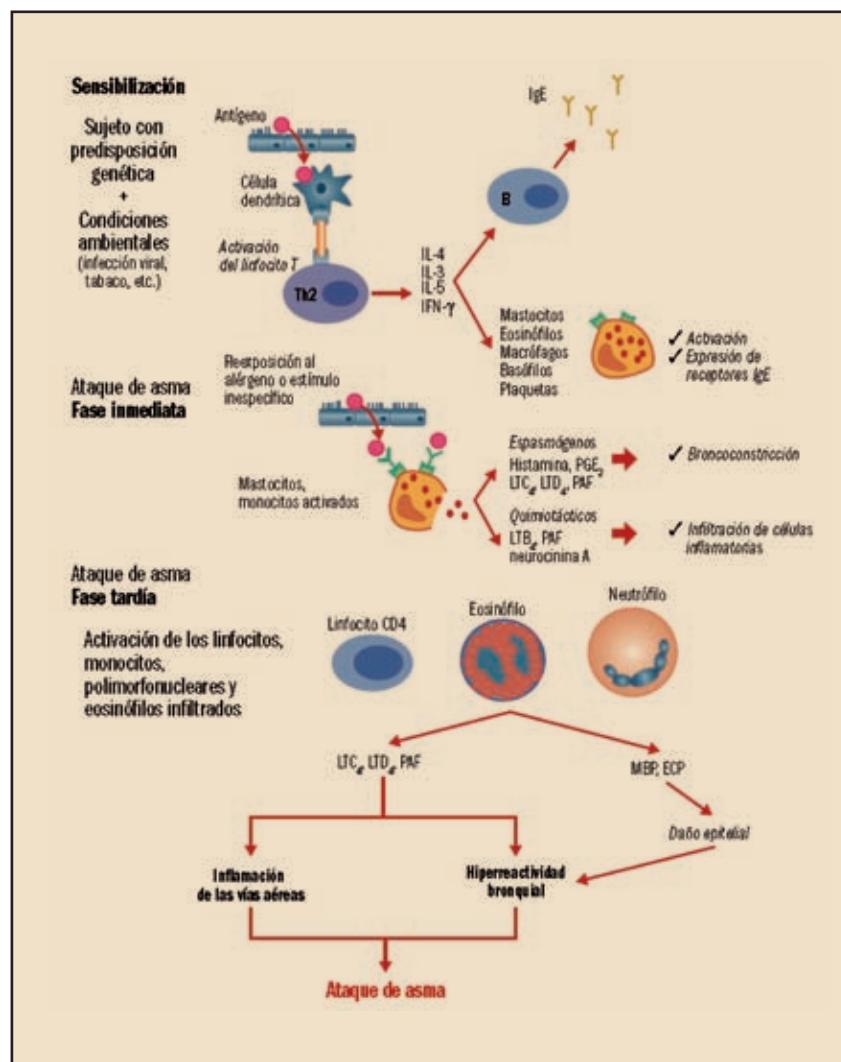
En general, el proceso de **sensibilización** se produce en individuos con predisposición genética y en determinadas condiciones ambientales (infección viral, humo de cigarro, etc.), se produce la interacción del antígeno con las células dendríticas y la posterior activación de la población de linfocitos T, los cuales generan citocinas que promueven la diferenciación y activación de los eosinófilos (interleucina 5, IL-5), la expresión de receptores de la IgE en los mastocitos y eosinófilos (IL-4), la expresión por parte del epitelio de receptores que atraen a los eosinófilos (IL-4) y la producción y liberación de IgE por parte de linfocitos B. La reexposición al alérgeno produce un **episodio agudo de asma**, que se presenta en dos fases –inmediata y tardía–,

aunque hay que indicar que esta división es arbitraria, pues en algunos sujetos sólo se produce una fase, pero es muy útil para la discusión de los cambios fisiopatológicos en el bronquio y los lugares de acción de los fármacos antiastmáticos.

La **fase inmediata** se caracteriza por la aparición de un espasmo en el músculo liso bronquial. Se produce porque el antígeno interactúa con el mastocito que había expresado y fijado la IgE a sus receptores en la **sensibilización**, liberando agentes *espasmógenos* (responsables del broncoespasmo) como la prostaglandina E₂ (PGE₂), histamina, leucotrienos C₄ y D₄ (LTC₄ y LTD₄) y el **factor de agregación plaquetaria** (PAF); asimismo, entre los productos

liberados por la desgranulación mastocitaria, se liberan *factores quimiotácticos*, entre los que destacan el leucotrieno B₄ (LTB₄), neurocinina A y el propio PAF, que provocan una migración e infiltración de células inflamatorias – eosinófilos y monocitos – hacia esa zona.

La **fase tardía o respuesta diferida** ocurre en un tiempo variable desde la inicial exposición al antígeno (6-8 horas) y suele ser nocturna. Esta fase significa la progresión de la reacción inflamatoria iniciada en la primera fase (inmediata), la cual conlleva un acúmulo local de eosinófilos. Se piensa que los gránulos de los eosinófilos infiltrantes liberan mediadores citotóxicos que afectan al epitelio respiratorio ciliado.



OTROS FACTORES DESENCADENANTES O AGRAVANTES

Atendiendo al origen de los principales alérgenos implicados en el asma, los **profesionales** más afectados son los campesinos (antígenos de origen animal), panaderos (polvo de cereales), ebanistas (polvo de madera), personal sanitario (látex y polvo de ispágula), personal de laboratorios químicos y farmacéuticos (antibióticos, enzimas proteolíticas), pintores (resina epóxica), etc. De todas formas, es preciso diferenciar el **asma exacerbado con el trabajo**, definido como el empeoramiento del asma causado por las condiciones en el trabajo, del **asma ocupacional**, que se inicia por la exposición ocupacional en personas antes sin asma. Esta diferencia es fundamental, porque el asma es una enfermedad común (presente en aproximadamente el 7% de los adultos que trabajan). Entre los adultos que trabajan con asma, aproximadamente el 20% puede tener asma exacerbado con el trabajo, lo que tiene implicaciones potenciales en relación con la morbilidad del asma, el uso de servicios de salud y la economía (Szema, 2012).

Por su parte, el mecanismo responsable del fenómeno desencadenante del asma por el **ejercicio físico** es desconocido, aunque es evidente la capacidad del ejercicio físico para provocar crisis en los pacientes asmáticos. Se ha sugerido que podría deberse principalmente a la constricción del músculo liso bronquial, como resultado de la pérdida de calor, de agua o de ambos, debido a que durante el ejercicio se produce una hiperventilación de aire frío y seco. Las **condiciones ambientales** son también relevantes y, en este sentido, se ha sugerido que la temperatura del aire (frío) y su grado de humedad (bajo) son las más importantes.

Diversos estudios han evidenciado que las infecciones respiratorias por virus pueden desenca-

denar o exacerbar crisis de asma tanto en adultos como en niños. En los primeros años de vida las sibilancias son debidas básicamente a infecciones respiratorias virales; entre ellos, el *virus respiratorio sincitial* (VRS) es el más frecuentemente implicado en niños menores de 5 años. Entre 5 y 10 años de edad el principal patógeno es *Mycoplasma pneumoniae* y a partir de los 10 años la infección respiratoria constituye una causa poco común de asma.

Los **antiinflamatorios no esteroides** (AINE) y los **betabloqueantes** pueden provocar un agravamiento del asma. En el caso de los AINE, se ve afectada del 10% al 20% de la población adulta. Algunos pacientes reaccionan con pequeñas cantidades de ácido acetilsalicílico (5-10 mg) y otros necesitan dosis superiores (300-500 mg). El mecanismo responsable de la aparición de este fenómeno es desconocido, aunque se sugiere que existe, en esos pacientes, una mayor cantidad de leucotrienos (LT) broncoconstrictores y quimiotácticos, debido a la inhibición por los AINE de la enzima *ciclooxygenasa*. En el caso de los bloqueantes de los receptores β adrenérgicos, el origen está en la activación de la musculatura lisa bronquial, hasta el punto de inducir un broncoespasmo.

La influencia de la **dieta** en el asma sigue siendo controvertida. En cualquier caso, hay datos que apoyan que la utilización de la lactancia materna como única forma de alimentación durante los primeros 4 meses de vida se asocia con una disminución del riesgo de presentar asma en los primeros 6 años de vida. El aceite de pescados marino (ricos en omega-3) podría ejercer una acción antiinflamatoria, al inhibir la acción de la *ciclooxygenasa* sobre el ácido araquidónico en la producción de prostaglandinas y leucotrienos por macrófagos y neutrófilos; sin embargo, su administración no se ha visto acompañada de cambios en la respuesta inmediata, la sintoma-

tología, la función respiratoria y la necesidad de broncodilatadores, por lo que su utilidad clínica es controvertida. La fruta fresca y los vegetales son alimentos ricos en vitaminas C, E y betacarotenos, todos ellos potentes antioxidantes naturales, han sido propuestos como preventivos del asma, atendiendo a su potencial neutralizador de los radicales libres implicados en la respuesta inflamatoria asmática. Un meta-análisis (Allen, 2009) realizado sobre 40 estudios realizados sobre el consumo dietético de antioxidantes y el asma, ha mostrado que el bajo consumo de vitaminas A y C se asocia con un ligero (12%) pero significativo incremento del riesgo de sibilancias y asma, lo que no ha podido ser demostrado con la vitamina E. Esto, por supuesto, no significa, que la suplementación por encima de las necesidades diarias, supone ninguna reducción del riesgo de asma, como lamentablemente sugieren algunas publicidades de determinados productos.

También la respuesta broncoconstrictora puede ser consecuencia de un reflejo iniciado en la mucosa esofágica y transmitido por vía vagal a las vías respiratorias, o bien de un estímulo irritante producido por la aspiración del contenido gástrico hacia las vías aéreas, es decir, un **reflujo gastroesofágico**. Por último, no es infrecuente que las **emociones** desencadenen o empeoren las crisis de asma en los pacientes; esto puede ocurrir especialmente con las expresiones extremas, como reír, llorar, el enfado o el pánico, ya que pueden provocar hiperventilación e hipocapnia que, a su vez, causarían estrechamiento de las vías aéreas. Sin embargo, nunca se ha podido demostrar que individuos sanos hayan iniciado su enfermedad únicamente por motivos emocionales.

Aunque cada vez son mayores las evidencias sobre los riesgos persistentes que implica el **tabaquismo** durante la gestación,

todavía no se conocen con detalle cuáles son los mecanismos patológicos implicados en los mismos, aunque algunos estudios han apuntado la posibilidad de que las alteraciones de índole inmunológica estarían detrás de dichos riesgos. En este sentido y con el fin de determinar en qué medida el tabaquismo durante la gestación incremento el riesgo de alteraciones respiratorias en el niño, particularmente cuando éste alcanza la adolescencia, y cuáles son los mecanismos patológicos implicados, se llevó a cabo un amplio estudio epidemiológico (*Hollams, 2014*) a partir de 1.129 registros procedentes del *Western Australian Pregnancy (Raine) Cohort*, correspondiente a otros tanto niños cuyo seguimiento desde el nacimiento se llevó a cabo durante 14 años, con datos de espirometría, sensibilidad bronquial, síntomas respiratorios y diversos marcadores inmunológicos e inflamatorios.

Los resultados mostraron que el 21,0% (237/1.129) de los registros correspondían a niños nacidos de madres que fumaron durante el embarazo, entre las cuales el 8,1% (92/1.129) continuaban siendo fumadoras. Desde el punto de vista estadístico, se apreció una estrecha y significativa relación entre el tabaquismo durante la gestación y la existencia de valores reducidos de la función pulmonar entre los adolescentes nacidos de madres fumadoras, así como un incremento del 84% en el riesgo de asma (OR= 1,84; IC_{95%} 1,16 a 2,93; p= 0,016), del 77% en sibilancias persistentes (OR= 1,77; IC_{95%} 1,14 a 2,75; p= 0,011), y del 129% en sibilancias inducidas por ejercicio físico (OR= 2,29; IC_{95%} 1,37 a 3,85; p= 0,002), pero no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa con marcadores de tipo inmunológico o con atopía. Tampoco se encontraron efectos significativos con relación al sexo de los niños o al historial clínico de asma o de atopía entre las madres.

Asimismo, en los niños asmáticos, la mayoría de estudios han demostrado de manera consistente que la exposición ambiental al humo del tabaco se asocia a un mayor riesgo de ataques de asma y a un empeoramiento de la enfermedad, principalmente durante los primeros 2 años de vida, y más si es la madre la fumadora. Además, el tabaco puede incrementar el riesgo de desarrollar asma ocupacional en trabajadores expuestos a determinados agentes sensibilizantes.

FACTORES PRONÓSTICOS

La mayoría de los episodios de disnea sibilante en la primera infancia son de carácter viral, pero no se pueden catalogar de asma y, de hecho, tienen un pronóstico excelente en la mayoría de los casos. Por el contrario, después de los 3 años de edad las crisis disneicas con sibilancias se corresponden, casi siempre, con asma asociada a atopía. Entre el 30% y el 50% de los casos revierten en la adolescencia, aunque con frecuencia la enfermedad suele reaparecer entre los 20 y los 30 años de edad. Incluso aquellos que se consideran curados suelen tener obstrucción bronquial subclínica, tos e hiperreactividad bronquial. Existen evidencias que sugieren peor pronóstico en los niños que asocian asma y dermatitis atópica. Los niños con asma grave en la infancia suelen tener asma grave en la vida adulta.

En los adultos no existen evidencias que demuestren regresión de la enfermedad de forma espontánea, salvo en asmáticos ocupacionales con retirada precoz del ambiente laboral. Sí existen evidencias acerca de que el deterioro del FEV₁ a lo largo de los años es más pronunciado en la población asmática que en la población sana. Sin embargo, la evolución del asma es variada y no todos empeoran su función respiratoria. Parece que los asmá-

ticos que comienzan después de los 50 años tienen un deterioro clínico y funcional peor que los que inician antes de esa edad.

La prematuridad y el bajo peso neonatal – inferior a 2.500 g – aumentan el riesgo de desarrollar asma durante la infancia y adolescencia. El mecanismo causal todavía no está claro, pero podría ser debido al menor calibre y tamaño de las vías aéreas, al aumento de la susceptibilidad a la sensibilización antigénica y a un aumento en la hiperreactividad bronquial desencadenadas por las virosis respiratorias. Asimismo, las alteraciones del estado nutricional pueden afectar los mecanismos inmunitarios básicos.

Una revisión (*de Nijls, 2013*) ha confirmado que, en comparación con el asma durante la infancia, la de inicio durante edad adulta asma tiene peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento estándar. Han sido reconocidos muchos factores de riesgo responsables de la aparición de asma en la edad adulta, desde infecciones respiratorias a sensibilizantes ambientales, pasando por factores hormonales, obesidad y estrés. Recientemente, el análisis de grupos ha permitido identificar fenotipos específicos de asma de inicio en la edad adulta y, en consecuencia, están comenzando a desarrollarse estrategias terapéuticas específicas. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos responsables de la mayor gravedad del asma en el adulto todavía son objeto de investigación.

En un estudio transversal realizado con 12.944 adultos, el asma se asoció con una mayor prevalencia de síntomas depresivos (*Trojan, 2014*). En el grupo estudiado la prevalencia de asma fue del 9,0%, observándose que estos pacientes presentan un exceso de riesgo del 41% de presentar actualmente síntomas depresivos, y del 66% en el historial de depresión a lo largo de la vida, sin que se apreciase una asociación significativa entre la

depresión y la función pulmonar o el uso de medicamentos antiasmáticos. Todo ello sugiere que el aumento de la probabilidad de la depresión en los pacientes con asma no parece estar exclusivamente relacionados con el asma intensa o poco controlada y que las personas con asma, independientemente de su gravedad, pueden beneficiarse de la detección de la depresión en el ámbito clínico.

TRATAMIENTO DEL ASMA

OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Los fármacos usados para tratar el asma pueden clasificarse en tres categorías: broncodilatadores, antiinflamatorios bronquiales e inmunoterapia. Los **broncodilatadores** son utilizados para revertir el broncoespasmo, mientras que los **antiinflamatorios bronquiales** actuarían sobre la inflamación subyacente (Cortijo, 2014b); por su parte, la **terapia inmunológica** se fundamenta en la actuación sobre los componentes etiopatogénicos de tipo alérgico que determinan la aparición, persistencia y/o agudización del asma.

BRONCODILATADORES

Los broncodilatadores son fármacos capaces de relajar el músculo liso de las vías aéreas. Aunque existe una diversidad de mecanismos relajantes de músculo liso de las vías aéreas, sólo dos categorías farmacológicas han demostrado eficacia clínica en el tratamiento del asma, los **agonistas β_2 adrenérgicos** y las **metixantinas**. Aunque los **anticolinérgicos antimuscarínicos** (ipratropio, tiotropio, aclidinio,

glicopirronio) también son útiles agentes broncodilatadores en administración aerosolizada, su uso solo está indicado en el tratamiento de la EPOC, no del asma.

■ Agonistas β_2 adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos β se han subdividido en β_1 (predominantes en el corazón), β_2 (músculo liso) y en β_3 , relacionados con el metabolismo lipídico intracelular y el control de la contracción/relajación del músculo detrusor de la vejiga urinaria.

Existe una gran diversidad de fármacos agonistas adrenérgicos β_2 disponibles que, en función de su selectividad, pueden ser **no selectivos (β_1 y β_2)**, como la isoprorenalina (isoproterenol), la propia adrenalina (epinefrina), la hexoprenalina y la efedrina. Por su parte, los **agonistas adrenérgicos β_2 selectivos**, que son los únicos que actualmente se utilizan en clínica en el tratamiento del asma. Su selectividad es relativa, lo que implica que, aunque con mucha menor intensidad, también producen efectos relacionados con la acción agonista sobre los receptores β_1 . Se clasifi-

can en función de la duración de sus efectos en:

– **De corta duración de acción:** salbutamol y terbutalina, actualmente los únicos comercializados. También lo estuvieron fenoterol, orciprenalina (metaproterenol), carbuterol, proctaterol y reproterol, pero ya no lo están.

- **Salbutamol:**

- Inhalado

- 100 μg aerosol, 200 dosis: Ventoaldo[®], Vento-lin[®], EFG.

- 0,5% solución inhalador: Buto Air[®], Ventolin[®]

- 0,1% y 0,2% solución inhalador: Salbuair[®]

- Oral

- 2 mg/5 ml jarabe: Aldo-bronquial[®], Ventolin[®]

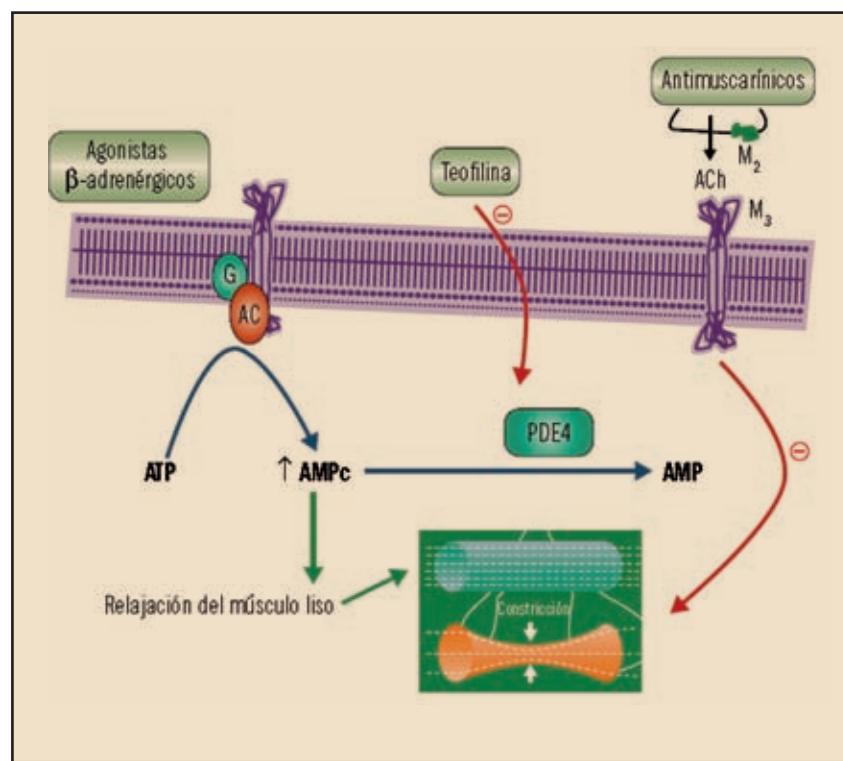
- 4 mg comprimidos: Ven-tolin[®]

- **Terbutalina**

- Inhalada: 500 μg aerosol, 200 dosis (Terasmin Tur-bohaler[®])

- Oral: 1,5 mg/2,5 ml, solución (Terasmin[®])

– **De larga duración de acción:** salmeterol, formoterol, bambu-



terol, indacaterol. La lipofilia de estos compuestos les confiere unas características peculiares en su unión con el adrenoceptor β_2 que explican la larga duración de su acción (12 horas) frente a las 3-5 horas de los anteriores fármacos. El bambuterol es un profármaco de la terbutalina y administrado por vía oral se comporta como un producto de larga duración.

- **Bambuterol** (oral): 10 mg comprimidos (*Bambec*[®]).
- **Formoterol** (inhalado):
 - 12 µg cápsulas: *Bronohaler Aerolizer*[®], *Foradil Aerolizer*[®], *Formoterol Aldo Unión*[®], *Formoterol Stada*[®], *Neblik*[®].
 - 12 µg pulsación aerosol: *Broncoral Neo*[®], *Foradil Neo*[®]
 - 6 y 12 µg: *Formatris Novolizer*[®]
 - 4,5 y 9 µg: *Oxis Turbohaler*[®]
- **Indacaterol** (Inhalado): 150 y 300 µg cápsulas, *Hirobriz Breezhaler*[®], *Onbrez Breezhaler*[®], *Oslif Breezhaler*[®].
- **Salmeterol** (inhalado):
 - 25 µg pulsación aerosol: *Beglan*[®], *Betamican*[®], *Inaspir*[®], *Serevent*[®]
 - 50 µg polvo: *Beglan Accuhaler*[®], *Betamican Accuhaler*[®], *Inaspir Accuhaler*[®], *Serevent Accuhaler*[®]

La mayoría de las reacciones adversas son consecuencia de su acción adrenérgica y guardan relación con la dosis y la vía de administración. Por vía oral producen con frecuencia temblor en las extremidades (efecto β_2), taquicardia y palpitaciones (por acción directa β_1 y por vasodilatación), intranquilidad y nerviosismo. Estas reacciones son menores y prácticamente indetectables si se administran adecuadamente por vía inhalatoria a las dosis prescritas. Las arritmias se observan más a menudo por vía intravenosa u oral cuando hay alteraciones cardíacas previas, o en asociación con teofilina. En algunos casos puede aparecer una disminución de la presión parcial

de oxígeno arterial (PO_2) debido a una modificación en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar y un cambio en la relación ventilación/perfusión.

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave, en especial, en situaciones de asma grave aguda, ya que el riesgo asociado puede estar aumentado por la hipoxia. El efecto hipopotásico puede ser potenciado por la administración de tratamientos concomitantes tales como derivados xantínicos, esteroides y diuréticos. En estas situaciones de riesgo se recomienda monitorizar los niveles de potasio en suero. Es posible que aparezca tolerancia con disminución de la eficacia, pero existe una gran disparidad de opiniones sobre su incidencia real y su valor clínico. La ineficacia progresiva que a veces se observa puede deberse a una hiposensibilidad real de los receptores β_2 o al agravamiento del curso natural de la enfermedad.

La vía de elección para su administración es la inhalatoria. El comienzo de acción para salbutamol y terbutalina es rápido (inicio de acción en 5-15 minutos), con un pico de respuesta en 1-2 horas y una duración de acción mayor (de 3 a 6 horas, dependiendo de la dosis). La administración de estos fármacos de corta duración de acción suele ser a demanda, y sólo en ocasiones se instaura un régimen pautado. Por el contrario, la administración de los de larga duración de acción (12 horas) suele ser siempre pautada. En cambio, para un efecto inmediato no resultan apropiados ya que el inicio de su acción suele ser algo más retardado.

Una revisión realizada sobre un total de 23 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y abiertos en asma aguda comparando la eficacia de un **inhalador de polvo seco** con un inhalador de dosis medida presurizado o un nebulizador, realizado en condiciones hospitalarias controladas, encontró que la administración

de broncodilatadores de agonistas β_2 adrenérgicos mediante inhaladores de polvo seco es eficaz en el tratamiento del asma grave y los ataques agudos de asma, y lo son en la misma medida que la terapia establecida con inhaladores de dosis fija presurizados con o sin un espaciador, o con nebulización (*Selroos*, 2014).

Dado que en la mayoría de los casos de asma la terapia β_2 adrenérgica se realiza por vía inhalatoria, las interacciones suelen ser de poca relevancia clínica. Sin embargo, una administración inhalatoria incorrecta (mal uso de la cámara espaciadora) puede conducir a un aumento de su exposición sistémica y, por tanto, a un aumento del riesgo de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas. En este sentido, se debe tener precaución en el uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos, ya que pueden observarse interacciones ocasionales como efectos cardiovasculares, aumento de la presión sistólica y de la frecuencia cardíaca, especialmente a dosis superiores a las terapéuticas. Por este motivo, los agonistas β_2 adrenérgicos deben emplearse con precaución en los pacientes con patologías cardiovasculares previas. El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos puede incrementar el efecto hipocaliérmico de los agonistas β_2 -adrenérgicos. Por último, obviamente, el uso de bloqueantes β adrenérgicos utilizados en diversas patologías cardíacas puede antagonizar el efecto de los agonistas β_2 adrenérgicos.

■ Metilxantinas

Actualmente, la única metilxantina comercializada con indicación en el tratamiento del asma es la **teofilina** (*Elixifilin*[®], *Eufilina*[®], *Pulmeno retard*[®], *Teremol retard*[®], *Theo Dur retard*[®]). Durante mucho tiempo se consideró que las metilxantinas actuaban como consecuencia de una inhibición

no selectiva de las fosfodiesteras (PDE) de los nucleótidos cílicos AMPc y guanosín monofosfato cíclico (GMPc), con el consiguiente aumento intracelular de ambos. Sin embargo, concentraciones terapéuticas de teofilina tienen escasa actividad inhibidora de PDE de nucleótidos cílicos pero son **antagonistas de la adenosina**, un mediador que produce broncoconstricción a través de una compleja interacción con receptores A₂. Dado que, a las concentraciones plasmáticas terapéuticas, el efecto broncodilatador de las teofilinas es poco intenso, cabe pensar que otras acciones entran en juego: inhibición de la liberación de mediadores, disminución de la permeabilidad vascular, aumento del transporte mucociliar y mejoría de la contractilidad diafragmática. También se ha descrito que la teofilina, a concentraciones terapéuticas, aumenta la apoptosis de células inflamatorias (por ejemplo, neutrófilos) e induce la actividad de *histona deacetilasa* inhibiendo la expresión de genes inflamatorios. En la actualidad se desconoce la trascendencia de cada una de estas acciones para el efecto terapéutico final. Así, se ha sugerido que la teofilina puede ser eficaz en los asmáticos a dosis bajas que producen concentraciones plasmáticas de 5-10 µg/mL y en tratamientos a largo plazo.

El estrecho margen terapéutico de la teofilina justifica la frecuente aparición de efectos indeseables que se circunscriben a tres áreas: digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, irritación gástrica), cardiovascular (taquicardia, arritmias) y del sistema nervioso (excitación, insomnio, cefalea, acúfenos, convulsiones). El anciano es particularmente sensible a estos efectos adversos, y en el niño se han descrito además anomalías de conducta y retraso escolar.

La teofilina presenta numerosas interacciones farmacológicas que pueden producir la variación

de los niveles plasmáticos de teofilina fuera de rango terapéutico con su potencial toxicidad o falta de efecto broncodilatador. Por ello se recomienda la monitorización de sus concentraciones plasmáticas para realizar un ajuste de dosis según parámetros farmacocinéticos.

Un meta-análisis (Tee, 2007) realizado con 13 estudios clínicos incluyendo a 1.344 pacientes, ha comprobado que los agonistas β₂ adrenérgicos de acción prolongada, en particular el salmeterol, son más eficaces que la teofilina para mejorar flujo respiratorio máximo matutino y vespertino, pero no son significativamente diferentes en su efecto sobre el VEF₁. Por otro lado, también parecen encontrarse evidencias de una disminución de la necesidad del uso de agonistas β₂ adrenérgicos de acción corta (terbutilina, salbutamol) durante el día y la noche. Asimismo, hubo menos eventos adversos en los pacientes con el uso de agonistas β₂ adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol y formoterol) en comparación con la teofilina.

La **cafeína** parece mejorar modestamente la función de las vías respiratorias en pacientes asmáticos y durante un máximo de cuatro horas. Esta es la principal conclusión de un meta-análisis realizado sobre siete ensayos clínicos de diseño cruzado incluyendo un total de 75 personas con asma leve a moderada (Welsh, 2010). Seis de los ensayos, que incluían a 55 pacientes, mostraron que, en comparación con el placebo, la cafeína, incluso a una "baja dosis" (<5 miligramos por kilogramo de peso corporal), parece mejorar la función pulmonar. En concreto, el VEF₁ mostró una pequeña mejoría (5%) hasta dos horas después de la ingestión de cafeína, aunque en dos estudios las mejoras fueron del 12% y el 18%. Las tasas de flujo inspiratorio medio también mostraron una pequeña mejoría con la cafeína, que se mantuvo hasta cuatro horas. Aunque es cuestionable la utilidad terapéu-

tica de la cafeína es asma, los resultados de esta revisión sistemática sugieren que los pacientes deben evitar consumir cafeína por lo menos cuatro horas antes de las pruebas de la función pulmonar, para evitar una mala interpretación de los resultados.

ANTIINFLAMATORIOS BRONQUIALES

Este grupo farmacológico puede resolver una inflamación bronquial preexistente y/o impedir el posterior desarrollo de inflamación en el asma (**Figura 5**). Dado que estos fármacos son incapaces de revertir el broncoespasmo, no son útiles para el ataque agudo.

■ Glucocorticosteroides

Tras unirse a sus receptores intracelulares, se constituyen en factores de transcripción capaces de modular la expresión génica, induciendo, entre otras acciones, la síntesis de lipocortina-1, polipéptido que inhibe la fosfolipasa A₂ (enzima clave en la producción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador plaquetario o PAF) y disminuye la formación de citocinas tales como la interleucina 5 (IL-5), la IL-3 y el factor de necrosis tumoral.

Los glucocorticoides son considerados, junto con los agonistas β₂ adrenérgicos de larga duración (LABA), los fármacos más potentes y eficaces en el control del asma. En este sentido, se ha llevado a cabo meta-análisis (Castro Rodríguez, 2012) de nueve estudios (n= 1.641 pacientes) para comparar la eficacia de los corticosteroides inhalados (ICS) asociados a agonistas β₂ adrenérgicos de acción prolongada (LABA) frente a dosis más altas de ICS en niños y adolescentes con asma persistente no controlada. Los resultados del análisis estadístico mostraron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacien-

tes con exacerbaciones de asma que requirieron corticosteroides sistémicos entre los niños que recibieron LABA+ICS y los que recibieron dosis más altas de ICS ($OR=0,76$; $IC_{95\%} 0,48$ a $1,22$; $p = 0,25$). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los pacientes tratados con LABA + ICS sí mostraron una disminución en el riesgo de exacerbaciones de asma en comparación con aquellos que recibieron dosis de ICS superiores al doble de las empleadas en la combinación LABA+ICS ($OR=0,48$; $IC_{95\%} 0,28$ a $0,82$; $p=0,007$); asimismo, los niños tratados con LABA+ICS tuvieron significativamente mayor pico de flujo espiratorio (PEF), un menor uso de medicación de rescate y un mayor crecimiento a corto plazo que los de recibieron dosis más altas del doble de ICS.

Los **efectos secundarios** de los glucocorticosteroides inhalados pueden ser locales (candidiasis y disfonía) y/o sistémicos (osteopenia, adelgazamiento, petequias, cataratas, retraso del crecimiento en niños, hiperglucemia, inmunosupresión e inhibición del eje hipotálamo-hipofisario). El que la administración sistémica se acompañe de numerosos efec-

tos secundarios hace que sea de elección el uso de glucocorticoides inhalados, pero siempre aconsejando enjuagar la boca después de la administración. Sin embargo, cuando se administran dosis elevadas (superiores a 1.000 $\mu\text{g/día}$), pueden, a la larga, causar efectos nocivos similares a los causados por la administración oral. Cuando el paciente ha sido tratado con glucocorticoides de forma continuada durante meses o años, no deben retirarse de forma brusca, ya que ello puede causar agudizaciones graves de la enfermedad. La retirada se debe hacer de forma lenta y progresiva, tomándose semanas e incluso meses.

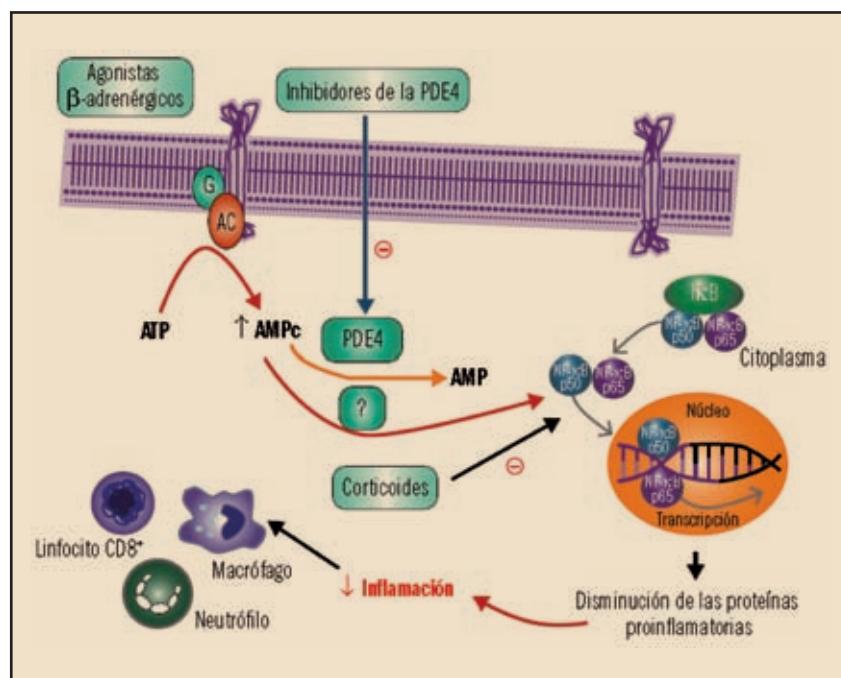
El descenso de la altura alcanzada en los pacientes pediátricos asociado con el uso de los glucocorticoides inhalados parece persistir como una reducción en la altura adulta, aunque la disminución no parece ser progresiva ni acumulativa. Un estudio (Kelly, 2012) analizó los efectos en niños que recibieron 400 mg de budesonida, 16 mg de nedocromilo o placebo diariamente durante 4 a 6 años. Se calcularon las diferencias en la estatura adulta de cada grupo de tratamiento activo, en

comparación con el placebo, utilizando un método de regresión lineal múltiple con ajuste por las características demográficas, características del asma y la altura al ingresar al ensayo. Los resultados mostraron que la talla media adulta fue de 1,2 cm más bajo ($IC_{95\%} -1,9$ a $-0,5$) en el grupo de budesonida que en el grupo placebo ($P = 0,001$) y fue de 0,2 cm más baja ($-0,9$ a $0,5$) en el grupo de nedocromilo que en el grupo placebo ($P = 0,61$). Asimismo, una dosis diaria mayor de glucocorticoide inhalado en los primeros 2 años fue asociada con una estatura adulta inferior ($-0,1$ cm para cada microgramo por kilogramo de peso corporal) ($P = 0,007$). La reducción en la altura de los adultos en el grupo de budesonida en comparación con el grupo placebo fue similar a la observada después de 2 años de tratamiento ($-1,3$ cm; $-1,7$ a $-0,9$). Durante los 2 primeros años, la disminución de la velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida se produjo principalmente en los participantes prepúberes.

Por último, es preciso recordar que la agencia reguladora británica de medicamentos informó (MHRA, 2010) sobre el riesgo de los tratamientos con corticosteroides por vía intranasal o inhalados por vía respiratoria, ya que pueden causar efectos adversos psicológicos y del comportamiento, como hiperactividad, alteraciones del sueño, ansiedad, etc.

Inhibidores de leucotrienos

La importancia de los leucotrienos como mediadores inflamatorios en el asma y quizás en otras enfermedades respiratorias es bien conocida, y se asentó con la identificación de la denominada "sustancia de reacción lenta de la anafilaxia" (SRS-A, slow reacting substance of anaphylaxis) con los péptido-leucotrienos o cisteínil-leucotrienos (cysLT), que son los leucotrienos C_4 , D_4 y E_4 . Estos leucotrienos ejercen sus accio-



Principio activo	Medicamento®	Descripción
Bclometasona	Bcllo Asma, Becotide	50 µg/pulsación aerosol
	Bcllo Asma, Bcloforte inhalador	250 µg/pulsación aerosol
Budesonida	Budesonida Aldo Unión, Pulmicort	0,25, 0,5 mg/mL susp. inhalación ampollas 2 mL
	Budesonida Aldo Unión, Budesonida Pulmictan	50 µg/pulsación aerosol
	Budesonida Aldo Unión, Budesonida Pulmictan, Olfex bucal, Ribujet	200 µg/pulsación aerosol
	Budesonida Easyhaler, Pulmicort Turbuhaler	100, 200 y 400 µg/dosis polvo inhalador
	Miflunide	200 y 400 µg cápsulas inhalación
	Novopulm novolizer	200 y 400 µg/dosis polvo cartucho
Ciclesonida	Alvesco	160 µg/pulsación aerosol
Fluticasona	Flixotide, Flusonal, Inalacor, Trialona	50 y 250 µg/pulsación aerosol
	Flixotide Accuhaler, Flusonal Accuhaler, Inalacor Accuhaler, Trialona Accuhaler	100 y 500 µg polvo inhalación
Mometasona	Asmanex Twisthaler	200 y 400 µg/dosis polvo inhalación

nes broncoconstrictoras y proinflamatorias (incremento de la permeabilidad microvascular e infiltración de células inflamatorias) a través, principalmente, de los receptores cysLT₁, aunque existen otros receptores (cysLT₂ y otros no tipificados).

Básicamente, hay tipos de fármacos en este grupo: antagonistas de los receptores de leucotrienos e inhibidores de la síntesis de leucotrienos. Entre los primeros encontraremos al montelukast y zaflrukast, mientras que el zileutón es el único representante conocido (aunque no comercializado en España) del segundo tipo.

El **montelukast** (EFG, *Singulair*®) y el **zaflrukast** (*Accolate*®, *Aeronix*®, *Olmoran*®) poseen una discreta actividad broncodilatadora (insuficiente para su uso en el tratamiento del broncoespasmo agudo) pero sobre todo tienen actividad antiinflamatoria. Sus efectos son aditivos con los de los simpaticomiméticos β₂ y se pueden combinar con otros fármacos antiasmáticos. Son efectivos en el asma alérgico, el asma inducido por ácido acetilsalicílico y el asma inducido por ejercicio, administrados por vía oral cada 12 horas (zaflrukast) o cada 24 horas (montelukast).

Un meta-análisis (*Castro Rodríguez, 2010*) realizado sobre 18 estudios aleatorizados y controlados (n = 3.757 pacientes) en los que se comparó la administración de corticosteroides inhalados (ICS) vs. montelukast en niños con asma leve o moderada, mostró que los pacientes que recibieron ICS mostraron un riesgo significativamente menor de requerir corticosteroides sistémicos que aquellos tratados con montelukast (RR = 0,83; IC_{95%} 0,72 a 0,96; p= 0,01). Igualmente, los niños tratados con ICS tuvieron una función pulmonar significativamente mejor y mejores parámetros clínicos (uso de salbutamol, puntuación de los síntomas, días libres de medicación de rescate, etc.) versus montelukast.

Por otro lado, los diversos ensayos clínicos realizados han demostrado un excelente perfil de seguridad para estos medicamentos. No obstante, la FDA de Estados Unidos revisó algunos casos de reacciones neuropsiquiátricas asociadas al uso de inhibidores de leucotrienos que se utilizan como antiasmáticos, proponiendo incluir como advertencia en la información de estos medicamentos que se debe informar a los pacientes y fami-

liares de la posibilidad de estas reacciones, que si aparecen se informe al médico o al pediatra, para que consideren la posibilidad de interrumpir el tratamiento y sustituirlo por otros. La agencia responsable de la seguridad de los medicamentos en Canadá también emitió recomendaciones sobre el riesgo de suicidio y de otros efectos neuropsiquiátricos asociados a la utilización de montelukast (*Madurga, 2009*).

La inhibición de la 5-lipoxigenasa impide la formación de leucotrienos – tanto de los que tienen actividad broncoconstrictora directa, como de leucotrieno B₄ con actividad quimiotáctica y activadora de leucocitos y células inflamatorias – y es una alternativa al bloqueo de los receptores cysLT₁ en el tratamiento del asma y otras patologías en las que estos mediadores inflamatorios estén implicados. El fármaco prototípico es el **zileutón** (no comercializado en España), que presenta actividad en el asma alérgica y el asma inducida por ejercicio.

■ Inhibidores de la liberación de mediadores

El **cromoglicato** (*Frenal*®, *Nebulcrom*®), utilizado desde hace muchos años, es una cromona, rela-

cionada con la kelina, de la planta *Ammi visnaga*; el **nedocromilo** (*Tilad*[®]) está relacionado estructuralmente con el cromoglicato. Estos fármacos se usan por vía inhalatoria como tratamiento de fondo en el asma bronquial. Por su parte, el **ketotifeno** (*Zasten*[®]) se utiliza por vía oral en la profilaxis del asma, si bien parece menos efectivo que los anteriores y presenta efectos secundarios semejantes a los de los antihistamínicos.

El mecanismo de acción de este grupo farmacológico no está claramente dilucidado. Son estabilizadores del mastocito, de forma que impiden su desgranulación y, por tanto, la liberación de histamina, pero esta acción no es la única. También son capaces de afectar a los macrófagos alveolares, por lo que impedirían el posterior reclutamiento de células inflamatorias en las vías aéreas. El cromoglicato y el nedocromilo pueden disminuir los reflejos neuronales desencadenados por la irritación de los receptores de las vías respiratorias, lo que ha dado lugar a que se preconice su uso en el tratamiento de la tos asmática.

Sin embargo, no hay pruebas suficientes para estar seguro acerca de la eficacia del **cromoglicato** vs. placebo en el tratamiento de mantenimiento del asma infantil y probablemente se han sobreestimado sus efectos beneficiosos (*van der Wouden*, 2008). Por lo que respecta al **nedocromilo**, algunos pequeños estudios han mostrado que mejora realmente de la función pulmonar y algunas medidas de los síntomas. Sin embargo, una revisión sistemática de esta cuestión (*Sridhar*, 2006) encontró dos ensayos a largo plazo que no mostraron efectos consistentes sobre los resultados de la función pulmonar, aunque varios ensayos pequeños a corto plazo sí lo mostraron.

■ Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4)

El hecho de que el aumento del AMPc en las células inflama-

torias sanguíneas se asocie, generalmente, con la supresión de los mediadores inflamatorios y que la isoenzima de la PDE predominante en estas células sea la isoforma PDE4 ha sido la base para intentar desarrollar fármacos inhibidores de la PDE4 para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias. Investigaciones recientes han demostrado la existencia de PDE4 en el bronquio humano y en células inflamatorias (monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos), así como la capacidad de los inhibidores de la PDE4 de interferir la transducción de señales en las células inflamatorias.

El **roflumilast** (*Daxas*[®], *Liber tek*[®]) es uno de los más potentes inhibidores de la PDE4 comercializados y muestra varios efectos farmacológicos: antiinflamatorio, antienfisematoso, antifibrótico, antihipertensivo pulmonar y mucorregulador. Sin embargo, únicamente está autorizado para el tratamiento de la EPOC, pero no del asma.

TERAPIA INMUNOLÓGICA

La terapia inmunológica del asma se fundamenta en la actuación sobre los componentes etiopatogénicos de tipo alérgico que determinan la aparición, persistencia y agudización del asma. Básicamente, existen dos estrategias que actualmente están una fase relativamente incipiente; por un lado, los agentes inmunosupresores selectivos que bloquean algunas de las vías patogénicas del asma; por otro, la inmunoterapia desensibilizante que busca reducir la capacidad de inducción o reclutamiento del asma de determinados alérgenos implicados específicamente en cada caso.

■ Inmunosupresores selectivos: anticuerpos monoclonales

La utilización de anticuerpos monoclonales se justifica en el bloqueo selectivo de determinadas vías bioquímicas relevantes

en la patogénesis del asma. De momento, el único disponible en España es el **omalizumab** (*Xolair*[®]), un anticuerpo monoclonal IgG_{1K} con afinidad por la IgE humana. La formación de un complejo entre omalizumab y la IgE previene la unión de esta última con sus receptores fisiológicos de alta afinidad (FCεRI) y reduce la cantidad de IgE libre disponible para provocar la reacción alérgica. La administración de omalizumab produce una marcada reducción tanto de los receptores FCεRI (regulación a la baja) como de la liberación de histamina en basófilos (*Cuéllar*, 2006).

Está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes mayores de 6 años de edad con asma alérgica grave persistente mediada por IgE que presenten test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a los aeroalérgenos perennes (y función pulmonar reducida, FEV₁ <80%, en pacientes mayores de 12 años), 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 corticosteroides diarios inhalados a dosis altas más un agonista β₂ inhalado de larga duración.

En estudios frente a placebo, el omalizumab redujo la tasa de exacerbaciones y la necesidad de glucocorticoides. Se administra por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, dependiendo de los niveles de IgE y del peso corporal del paciente. El tratamiento debe reevaluarse a las 16 semanas de haberse iniciado y mantenerse únicamente en caso de observarse una notable mejoría del cuadro clínico. No obstante, un amplio estudio retrospectivo de coste/utilidad de 36 meses de duración ha mostrado que la adición de omalizumab en el tratamiento de pacientes con asma atópica grave difícil de tratar, mejora los resultados clínicos y de calidad de vida, presentándose como

una alternativa eficiente para el manejo de tales pacientes (*Dal Negro, 2012*). Omalizumab ha demostrado, además, ser eficaz en el tratamiento de los pólipos nasales en pacientes afectados con asma concomitante, lo que parece confirmar la importancia funcional de la formación local de IgE en las vías respiratorias (*Gevaert, 2012*).

Se trata de un fármaco con un perfil toxicológico prácticamente indiferenciable del placebo, siendo los eventos adversos más comunes las molestias en el punto de inyección (que suelen desaparecer tres una hora, como máximo) y la cefalea. En cualquier caso, la posibilidad de suspender el tratamiento por este motivo es muy remota.

■ Inmunoterapia desensibilizante

La inmunoterapia desensibilizante busca reducir la capacidad de inducción o recrudecimiento del asma de determinados alérgenos implicados específicamente en cada caso. Básicamente, consiste en la vacunación con alérgenos específicos para modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. La inmunoterapia es un tratamiento consistente en la administración progresiva de alérgeno con el fin de crear una tolerancia inmunológica y clínica, de manera que se atenúan las reacciones que tienen lugar al entrar en contacto con las sustancias que producen la alergia, tanto a nivel de respuesta inmediata como tardía. Los mecanismos concretos por los que se produce la desensibilización son muy complejos y engloban procesos humorales y celulares de la respuesta inmunitaria.

Tanto por vía subcutánea como sublingual, la terapia desensibilizante modula la respuesta de los anticuerpos alérgeno-específicos, aumentando, entre otras inmunoglobulinas G, especialmente las IgG₄. Éstas bloquean competitivamente la unión del alérgeno a las IgE de la superficie de los

mastocitos, disminuyendo la intensidad de la respuesta alérgica. También reduce el reclutamiento y la activación de las células proinflamatorias (mastocitos y eosinófilos) restringiendo la producción y liberación de citocinas, como por ejemplo la histamina.

Por otra parte, tiene un efecto inmunomodulador, basado en lo que actualmente se considera mecanismo central de la terapia desensibilizante: los cambios en el patrón de respuesta de las células Th₁ (linfocitos T facilitadores o *helper* de tipo 1). La inmunoterapia reorienta la respuesta de estas células hacia el patrón Th₁, en detrimento de las Th₂. Este efecto inmunomodulador se correlaciona directamente con la eficacia de la terapia desensibilizante y la permanencia de sus efectos protectores hasta varios años después del final del tratamiento.

Los extractos alergénicos utilizados para la elaboración de las vacunas son proteínas que se obtienen mediante cultivo de las sustancias que producen la alergia (pólenes, ácaros...) y posterior filtración, para purificarlas, y análisis, para verificar su composición. La inmunoterapia desensibilizante se prescribe a pacientes en los cuales se ha demostrado la existencia de IgE antígeno-específica para los alérgenos clínicamente relevantes y que presentan unos cuadros clínicos muy específicos: rinitis y/o rinoconjuntivitis, asma alérgica mal controlada mediante tratamiento farmacológico y alergia al veneno de los himenópteros. Para realizar un tratamiento de la alergia con inmunoterapia es indispensable conocer los alérgenos que la causan (ácaros del polvo, pólenes, hongos *Alternaria* y *Cladosporium*, epitelio de gato...) y disponer de vacunas estandarizadas, eficaces y seguras.

Tradicionalmente la inmunoterapia desensibilizante ha sido administrada por vía subcutánea, pero cada vez es mayor el número de estudios que avalan el empleo

de la vía sublingual, de manera que actualmente se utilizan los dos tipos de tratamientos: inmunoterapia por vía subcutánea e inmunoterapia por vía sublingual. Existen tres modalidades según la época de administración: permanente, preestacional y coestacional.

Se ha publicado un análisis estructurado (*Larenas Linnemann, 2013*) de los datos científicos obtenidos recientemente (2009-2012) para la eficacia clínica de la **inmunoterapia sublingual** en niños asmáticos. La evidencia de eficacia con preparados de polen es escasa para el asma estacional; en cambio, hay pruebas consistentes de que los preparados con ácaros del polvo doméstico reducen las necesidades de medicación en los pacientes asmáticos.

Sin embargo, debe tenerse presente que la inmunoterapia desensibilizante exige tratamientos prolongados y no exentos de riesgos de reacciones adversas, que aunque son en general poco frecuentes, algunas pueden ser graves y hacer peligrar la continuidad del tratamiento. En la inmunoterapia subcutánea pueden darse reacciones locales o sistémicas; las primeras están caracterizadas por eritema, edema y prurito en una superficie mayor de 5 cm y pueden presentarse de forma inmediata (en los primeros 30-60 minutos tras la inyección) o tardía (si aparecen tras más de 1 hora de la inyección). Las reacciones inmediatas pueden ser muy molestas y requerir que no se continúe aumentando la dosis o incluso que se disminuya. En las tardías esto no suele ser necesario, aunque algunos autores prefieren administrar la última dosis tolerada. Las reacciones sistémicas por lo general se presentan de manera inmediata y van desde los síntomas propios de la alergia hasta el shock anafiláctico (náuseas, mareos, inflamación de garganta y dificultad respiratoria). En la inmunoterapia sublingual, son más comunes las reacciones lo-

cales, caracterizadas por prurito y ardor bucal, edema (labial o lingual) y síntomas gastrointestinales que suelen ser de carácter leve y pasajero, por lo que no obligan a cambiar la pauta de administración. Con mucha menos frecuencia pueden aparecer las reacciones sistémicas con los síntomas propios de la alergia, que requieren valoración por parte del especialista.

ENFOQUES TERAPÉUTICOS DEL ASMA

Se considera que el asma está controlado – lo que se consigue en la mayoría de los pacientes correctamente diagnosticados y tratados, y que cumplimentan adecuadamente el tratamiento – cumpliendo los siguientes criterios: síntomas crónicos (diurnos, nocturnos y con esfuerzo) ausentes o mínimos; no limitación de la actividad habitual (física, laboral, escolar y social); exacerbaciones ausentes o mínimas, sin necesidad de visitas de urgencia o ingresos hospitalarios; función pulmonar normal o casi normal ($FEV_1 > 80\%$ del teórico y/o variabilidad del PEF <20%); ausencia o mínimo uso de medicación de rescate (agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta) y ausencia o incidencia mínima de efectos adversos ocasionados por los fármacos (Pinilla, 2010).

Básicamente, existen dos enfoques complementarios para enfrentarse al asma: el tratamiento de los ataques (exacerbaciones o crisis asmáticas) y el de mantenimiento, es decir, el preventivo.

■ Tratamiento de las exacerbaciones del asma

Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (FEV_1). Según la rapi-

dez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes.

Las **exacerbaciones de instauración lenta**, que representan más del 80% de los casos que acuden a urgencias, se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por mala adhesión terapéutica; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta; mientras que las de **instauración rápida** se deben a alérgenos inhalados, ingestión de fármacos (AINE o fármacos betabloqueantes), alimentos (por los aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es el broncoespasmo y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es mejor y más rápida. La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida.

El objetivo inmediato del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia, si está presente, de la forma más rápida posible, y posteriormente instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis.

■ Exacerbación leve

La pauta de tratamiento debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta (salbutamol o terbutalina), glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario). Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmá-

tica. Se emplea salbutamol (o terbutalina) a dosis de 200 a 400 μg con cámara de inhalación (de 2 a 4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. Cuando la respuesta es buena se continúa con salbutamol a dosis de dos inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis. Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, FEV_1 superior al 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no es necesario prolongar el tratamiento.

El uso de glucocorticosteroides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, especialmente si no se consigue una reversión de la obstrucción de las vías respiratorias con agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida inhalados; o si el paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales; o si el paciente ha tratado ya su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas sin éxito; o si existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales. La dosis diaria es de 0,5 a 1 mg de prednisona/kg (o su equivalente de otros esteroides) del peso ideal, manteniendo la misma dosis entre 5 y 10 días (sin necesidad de reducción progresiva de la dosis), con el fin de conseguir una mejoría más rápida y evitar las recaídas precoces.

■ Exacerbación moderada-grave

La primera acción consiste en administrar oxígeno para mantener una saturación de O_2 superior al 90%, pero evitando administrar concentraciones elevadas que pueden conducir a una insuficiencia respiratoria hipercápnica, especialmente en aquellos pacientes con una mayor obstrucción. A continuación es conveniente administrar un agonista β_2 adrenérgico de acción corta; en este sentido, la administración

en forma repetida a intervalos regulares y valorando la respuesta al tratamiento, ha demostrado ser eficaz en la respuesta broncodilatadora de las crisis asmáticas. En función del sistema utilizado se pueden proporcionar hasta tres nebulizaciones consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 minutos o 12 pulsaciones (4 cada 10 minutos), si se administran con inhalador presurizado y cámara de inhalación. También se puede utilizar en casos graves la nebulización continua a un ritmo de 10 mg/h. La administración por vía intravenosa o subcutánea de salbutamol debe realizarse sólo en pacientes ventilados o en aquellos que no responden al tratamiento inhalado, dado que no muestra diferencias en su eficacia y comporta más efectos secundarios.

El formoterol (agonista β_2 -adrenérgico de acción larga e inicio rápido) administrado mediante un sistema de polvo resulta equivalente al salbutamol en pacientes con crisis moderadas o graves. La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con asma grave o con pobre respuesta inicial a los agonistas β_2 -adrenérgicos proporciona un incremento significativo de la broncodilatación.

Los glucocorticoides sistémicos deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento) en todos los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves o que no responden al tratamiento inicial, ya que la administración precoz de esteroides disminuye la tasa de reingresos y hospitalizaciones en pacientes con exacerbación asmática. La dosis de esteroides recomendada es de 100-200 mg de hidrocortisona al inicio o de 40-60 mg de metilprednisolona. No se han demostrado diferencias entre dosis altas y bajas, ni entre la administración intravenosa y la oral. La administración de glucocorticoides inhalados

junto con broncodilatadores de forma repetida, en intervalos no mayores de 30 minutos y durante los primeros 90 minutos del tratamiento, proporciona una mejora significativa de la función pulmonar y un descenso del número de hospitalizaciones.

La nebulización de salbutamol en una solución isotónica de sulfato de magnesio no produce beneficios adicionales excepto en el subgrupo de pacientes con FEV₁ inferior al 30% (Powell, 2013). En el caso de pacientes con crisis muy graves y mala respuesta al tratamiento, la utilización de **sulfato magnésico** por vía intravenosa (25 mg/kg), además de las opciones de tratamiento convencionales reduce la necesidad de ventilación mecánica (Shedd, 2014).

■ Tratamiento de mantenimiento

Actualmente, se contemplan seis escalones terapéuticos progresivos (se utiliza el siguiente cuando el anterior no permite un adecuado control de los síntomas) para alcanzar el control del asma (GesEPOC, 2012):

- **1º escalón:** No requiere tratamiento de mantenimiento, sino la utilización, a demanda, de un agente β_2 -adrenérgico de acción corta. Como alternativa pueden utilizarse los inhaladores anticolinérgicos, los β_2 -adrenérgicos orales de acción larga y teofilina. Debe recordarse que el ejercicio induce broncoconstricción; de hecho, la actividad física es un desencadenante importante de síntomas de asma para muchos asmáticos y para algunos es la única causa. Para estos pacientes son aconsejables los agentes β_2 -adrenérgicos de acción corta inhalados previamente al ejercicio o al desarrollarse los síntomas tras éste. El entrenamiento, el calentamiento previo al ejercicio, el realizar el esfuerzo en lugares con un adecuado grado de humedad, y el evitar cambios bruscos de

temperatura; también reducen la incidencia y severidad del broncoespasmo inducido por el ejercicio.

- **2º escalón:** **Corticosteroide inhalado**, a dos bajas. Como alternativa, puede utilizarse un agente antileucotrienos. A demanda, un agente β_2 -adrenérgico de acción corta. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos pueden ser especialmente recomendables para pacientes que no son capaces de usar glucocorticoides inhalados o que presentan efectos secundarios o en aquellos con rinitis alérgica asociada. Existen otras opciones disponibles pero no recomendadas de forma rutinaria como las teofilinas de liberación prolongada o cromonas (cromoglicato, nedocromilo, etc.)

- **3º escalón:** Corticosteroide inhalado, a **dosis bajas**, más un **agente β_2 -adrenérgico de acción larga** (formoterol, etc.), tanto en adolescentes como adultos. Esta combinación no ha sido tan bien estudiada en niños menores de 5 años y podría no ser tan efectiva como el aumento de dosis de corticoides inhalados, lo cual sí ha demostrado su eficacia en el resto de niños y adultos. Se recomienda a todos los pacientes (todas las edades) el uso de cámara espaciadora si utilizan dispositivos presurizados de corticoides, ya que mejoran la llegada del fármaco a la vía aérea y reducen los efectos secundarios orofaringeos y la absorción sistémica. Como alternativas pueden emplearse corticosteroides inhalados a dosis medias o, si se emplean dosis bajas, asociadas a un agente antileucotrieno. A demanda, un agente β_2 -adrenérgico de acción corta.

- **4º escalón:** Corticosteroide inhalado, a **dosis medias**, más un agente β_2 -adrenérgico de acción larga. Como alternativas pueden emplearse corticosteroides inhalados a **dosis**

medias asociadas a un agente antileucotrieno, aunque su beneficio es generalmente menor que la primera opción. A demanda, un agente β_2 adrenérgico de acción corta.

- **5º escalón:** Corticosteroide inhalado, a **dosis altas**, más un agente β_2 adrenérgico de acción larga. Puede añadirse un agente antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab. El tratamiento con omalizumab junto con el resto de fármacos ha demostrado mejorar el control del asma alérgica cuando éste no se ha conseguido con las combinaciones del resto de fármacos. A demanda, un agente β_2 adrenérgico de acción corta.
- **6º escalón:** Corticosteroide inhalado, a **dosis altas**, más un agente β_2 adrenérgico de acción larga, **más corticosteroides orales**. Pueden añadirse un agente antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab. A demanda, un agente β_2 adrenérgico de acción corta.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ASMÁTICO

El farmacéutico puede jugar un papel relevante tanto en la **deteción de pacientes** que demandan reiteradamente medicación para aliviar sintomatología respiratoria y que deben remitirse al médico para confirmar, en su caso, un diagnóstico y establecer el adecuado tratamiento, como en la **optimización del mismo**, asesorando al paciente con información y pautas que faciliten la administración adecuada de los medicamentos y, en definitiva, la cumplimentación adecuada del tratamiento.

El farmacéutico, como profesional sanitario próximo al paciente, está en disposición de informar al paciente llevando a cabo una

dispensación activa. Es esencial que el paciente asmático:

- **Conozca su enfermedad** (cuáles son sus desencadenantes, qué actitud le ayuda a combatir la crisis, cuáles son los signos de alarma).
- **Conozca los medicamentos que su médico le ha prescrito** (efectos adversos, forma de prevenirlos), y la diferencia entre el **tratamiento de base** y el **tratamiento de rescate**, cuándo recurrir a él, y en qué orden debe administrar los medicamentos.

En el tratamiento del asma se emplean **medicamentos complejos** sobre las que el paciente suele recibir información pero sobre las que es más difícil que se les ofrezca formación. **Conocer el dispositivo y la forma de emplearlo** es el primer paso para garantizar el cumplimiento del tratamiento y conseguir su objetivo. Es igualmente importante que el medicamento prescrito sea **el que mejor se adapta a las condiciones del paciente** (coordinación, motilidad, visión, etc.).

Finalmente, el **seguimiento al paciente asmático**, en colaboración con el resto de profesionales sanitarios, constituye una importante herramienta para optimizar el tratamiento de estos pacientes, detectando efectos adversos, posibles incumplimientos (voluntarios o involuntarios), etc., y aportando soluciones personalizadas a cada caso.

Se han llevado numerosos estudios relativos a la intervención del farmacéutico en el cuidado de los pacientes asmáticos, demostrando su eficacia en términos clínicos y su eficiencia en términos económicos. Un ejemplo representativo de estos ha sido el desarrollado con un grupo de farmacéuticos del *Health Outcome Pharmacies Cooperative*, en Columbia Británica (Canadá) entrenado para ofrecer un nivel avanzado de cuidado en asma y certificados como educadores en dicha patología (*McLean, 2003*), en el que se pretendía demostrar

que se produce una diferencia significativa en resultados clínicos, económicos y de calidad de vida, en los pacientes asmáticos que reciben una **intervención farmacéutica** (IF) frente a los pacientes que reciben los **cuidados usuales** (CU). En concreto, el estudio intenta demostrar que, dado que un objetivo de la atención farmacéutica es involucrar al paciente en su propio cuidado, la intervención cambiaría el comportamiento del paciente para hacerle capaz de controlar su asma.

Un grupo de 11 farmacéuticos fueron aleatoriamente distribuidos para impartir IF o CU; otros 22 farmacéuticos se agruparon por pares ofreciendo unos, también de forma aleatorizada, IF a la vez que tomaban a algunos pacientes como controles, y otros CU, a la vez que también tomaban algunos como controles. Un total de 450 pacientes con asma no controlada fueron incluidos en el estudio, una vez que el médico confirmó el diagnóstico. A los que se ofreció IF, se les entrevistó inicialmente para analizar síntomas, utilización de fármacos y grado de conocimiento; posteriormente se les indicó que realizaran dos veces al día una determinación de la calidad de vida, y dos veces diarias, su flujo respiratorio máximo. Además, se les instruía en educación sobre su patología y su tratamiento. A los pacientes con CU se les ofreció un cuidado, a requerimiento de los mismos, cuando renovaban su tratamiento. En los pacientes que actuaron como controles no se realizó ninguna intervención especial.

Los resultados mostraron que la intervención farmacéutica, en relación con los cuidados usuales, reducía cada mes en un 77% (0,39 vs. 1,73) el número de consultas médicas, en un 81% (0,04 vs. 0,21) el de visitas a urgencias, en un 50% (0,08 vs. 0,16) el de hospitalizaciones, en un 72% (0,40 vs. 1,44) el de días perdidos y en un 57% (150 vs. 351 \$) los costes totales asociados, a pesar

de que los farmacéuticos del grupo IF recibieron una gratificación mensual extra de 18,75 \$.

Mucho más próximo es un estudio de intervención comunitaria realizado en España (*Andrés, 2003*), con diseño cuasiexperimental, multicéntrico, controlado, con medición de las variables de respuesta antes y después de un período de observación de 9 meses, con el objetivo de comprobar si el servicio de atención farmacéutica comunitaria mejora los resultados en salud obtenidos con la farmacoterapia en pacientes asmáticos. Contó con 96 pacientes en el grupo de intervención y 69 en el grupo control, captados en 37 farmacias (20 en el grupo Intervención y 17 en el grupo Control), situadas fundamentalmente en la provincia de Madrid (70,3%) y el resto en Guadalajara, Jaén y Cuenca. La mayoría de ellas en entorno urbano (81%). Como instrumentos de medida se utilizaron los cuestionarios de calidad de vida específicos AQLQ (adultos) y PAQLQ (pediátrico) de Juniper, y entrevistas de inicio y cierre con una escala de 10 signos de mal control del asma y datos sobre utilización de recursos sanitarios.

Los resultados mostraron que en las medidas de calidad de vida en el grupo intervención, se produjo un aumento medio de 0,82 puntos en adultos, y 0,81 puntos en niños, ambos clínicamente significativos por superar los umbrales clínicos establecidos (0,5 y 0,42 respectivamente). También se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la comparación final entre los 2 grupos de estudio. Los signos de mal control del asma disminuyeron significativamente en el grupo intervención desde una media inicial de 2,72 hasta 1,15. También se encontró una diferencia significativa en la comparación final entre los grupos de estudio. En definitiva, los autores de este estudio español concluyeron que el servicio de atención farmacéutica comunitaria tiene un efecto

beneficioso sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes asmáticos y sobre los signos de mal control del asma. No se evidenció una mejora significativa en la utilización de recursos sanitarios.

Otra muestra más reciente de la aportación de la farmacia española en el asma es el estudio AFASMA del grupo de la Universidad de Granada (*García-Cárdenas, 2013*). Se trata de un ensayo controlado en el que se asignaron aleatoriamente oficinas de farmacias para la intervención o como grupo de control, para atender a pacientes asmáticos adultos. Aquellos del grupo de intervención recibieron asistencia farmacéutica durante seis meses según un protocolo haciendo frente a las necesidades individuales relacionadas con el control del asma, la técnica de inhalación y de adherencia a la medicación; por su parte, los pacientes atendidos en las farmacias incluidas en el grupo control recibieron la atención habitual.

Un total de 336 pacientes completaron el estudio, 150 en el grupo control y 186 en el grupo de intervención, observándose que la intervención dio lugar a un mejor control del asma. En concreto, estos pacientes mostraron una probabilidad de control del asma a los seis meses tres veces superior que los del grupo control ($OR=3,06$; $IC_{95\%}$ 1,63 a 5,73; $p<0,001$). En el grupo de intervención el número de pacientes asmáticos bien controlados aumentó en un 30,1 % ($p<0,001$) después de 6 meses; asimismo, la intervención también mejoró la adherencia a la medicación (40,3%, $p<0,001$) y a la técnica correcta de inhalación (56,2%; $p<0,001$).

CUMPLIMENTACIÓN DE LA TERAPIA ANTIASMÁTICA

A pesar de la disponibilidad de medicamentos antiasmáticos eficaces y seguros no se consigue

un control adecuado del asma en un buen número de pacientes. Uno de los motivos de esto última parece estar en el **temor a los efectos secundarios** a largo plazo del uso regular de los fármacos antiasmáticos, en particular de los corticosteroides inhalados, cuando en realidad tales supuestos eventos adversos (obesidad, neumonía o los riesgos para el feto, en el caso de embarazadas) se deben a la falta de control del asma (*O'Byrne, 2013*). Un asma mal controlada en niños perjudica la función cardiovascular, mientras que aquellos bien controlados rinden al mismo nivel que sus compañeros sanos. Por otro lado, los niños con asma no controlada también tienen una mayor frecuencia de obesidad que los niños con asma controlada. Igualmente, los niños con asma mal controlada tienen más probabilidades de tener problemas de aprendizaje en comparación con aquellos con buen control. Por lo que respecta a los adultos, la atención focalizada y concentración se ven afectadas negativamente en los pacientes con asma no tratada y tienen mayor riesgo de depresión. Además, el asma mal controlada aumenta el riesgo de exacerbaciones graves del asma y neumonías. Finalmente, los riesgos del asma no controlada durante el embarazo son sustancialmente mayores que los correspondientes riesgos de los medicamentos utilizados para su control.

La **cumplimentación** (*compliance*) se define como el grado de coincidencia entre la conducta de los pacientes y las indicaciones médicas acerca de cómo tomar una medicación, seguir una dieta determinada o realizar cambios necesarios en los hábitos de vida. En referencia a la terapia inhalada, distintos estudios han demostrado que **al menos la mitad de los pacientes toman menos del 75% de la medicación inhalada que se les ha prescrito**. En este sentido, a pesar de las medicaciones preventivas eficaces,

la falta de adherencia de medicamentos en niños y adolescentes es alarmante.

La no adherencia se puede debilitar el control del asma, lo que conduce a una disminución de la calidad de vida, la pérdida de productividad, el aumento de la utilización de servicios de salud, e incluso el riesgo de muerte. La falta de adherencia en niños y adolescentes merece especial atención, ya que se enfrentan a obstáculos particulares ligados al propio desarrollo personal. Mientras que los niños pequeños dependen de los adultos para los cuidados del asma, y estos dependen de la motivación y las actitudes de los padres y el entorno familiar, a medida que estos niños entran en la adolescencia, por lo general asumen la responsabilidad del cuidado del asma a la vez que reclaman su independencia y, posiblemente, con tendencias a experimentar comportamientos de alto riesgo. De hecho, la morbilidad y la mortalidad, así como la falta de adherencia, parece ser mayor entre los adolescentes (*Desai, 2011*).

Los factores que favorecen de forma decisiva la cumplimentación son la educación del paciente, su integración activa en el tratamiento cuando comprende los objetivos del mismo, la mayor sencillez de los regímenes terapéuticos y la atención continuada con visitas apropiadas. Es importante individualizar la técnica inhalatoria; la información que el paciente recibe a través de los prospectos incluidos en los medicamentos resulta en general confusa, a pesar de que en muchos casos incluye fotos, dibujos, etc. Hay que indicar que muchos de los pacientes no llegan a leer en extenso todo el prospecto informativo. La explicación aportada por el personal sanitario resulta más eficaz que la lectura del prospecto, ya que en el primer caso se puede comprobar la comprensión. Existen réplicas de los equipos inhaladores para reali-

zar demostraciones que faciliten el adiestramiento del paciente y el entrenamiento del personal sanitario; un sistema electrónico chequea los pasos más importantes de una correcta maniobra de inhalación e indica mediante un sistema de luces las maniobras incorrectas, facilitando así que el paciente entienda el error o errores cometidos. Las nuevas técnicas de imagen y la disponibilidad de videos informativos pueden tener un importante papel en esta decisiva labor.

De las motivaciones que hacen importante la atención farmacéutica en el manejo del paciente con enfermedad en las vías aéreas respiratorias se podría destacar que la oficina de farmacia es un centro sanitario de referencia por su proximidad física, sin necesidad de cita previa, sin listas de espera, de amplio horario, con profesionalidad y capacidad para acercar la información sanitaria al paciente. Otro aspecto que es relevante en la cumplimentación del tratamiento antiasmático es el **copago de los medicamentos** y, si el copago reduce la adherencia al tratamiento farmacológico, cabe esperarse un detrimento del grado de control de las patologías crónicas y, por ende, un aumento de los recursos hospitalarios asociados a dicha falta de control. En este sentido, es evidente que, por lo recogido en este informe que el asma es una patología crónica que no sólo altera sustancialmente la calidad de vida de la persona que la padece, sino que supone un importante consumo de recursos sanitarios.

En esta línea, un grupo de investigadores (*Campbell, 2011*) ha investigado si de un incremento en el copago medio mensual de los medicamentos antiasmáticos a largo plazo (CALP) podría derivarse una reducción en la utilización de los mismos y/o una mayor utilización de recursos sanitarios. Para realizar el estudio, se analizaron de forma retrospectiva, los datos de una cohorte extraída de

una base de datos que cubre a 29 millones de personas, de donde se extraen datos sobre cargos médicos y farmacéuticos, entre otros. La muestra se extraía de los pacientes que poseían un diagnóstico de asma, pero no de EPOC, y que tenían prescripciones de los fármacos antiasmáticos a estudiar, principalmente corticoides inhalados (CI) solos o con broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (BAL) y antagonistas de receptores de leucotrienos (ARL).

Los resultados se analizaron dividiendo a los pacientes en dos grandes grupos, en función de que tuvieran un incremento medio mensual del copago de $\geq 5\$$ o $< 5\$$. La muestra extraída de la base de datos agrupaba más de 40.000 pacientes, observándose que la proporción de pacientes que retiraron sus medicamentos de la farmacia fue diferente entre los que tuvieron un incremento mayor o menor de 5\$ para cada cohorte analizada, contabilizándose una mayor reducción de la cantidad de tratamiento retirada de la farmacia por los pacientes en las cohortes de mayor incremento del copago respecto de las de menor incremento. Así, la cohorte de CI la medicación retirada fue del 66,7% en el grupo con un incremento $< 5\$$, frente a solo el 37,3% con $\geq 5\$$, en la cohorte CI+BAL las tasas de medicación antiasmática dispensada en la farmacia fueron del 70,8% y 58,3%, respectivamente, en tanto que en la cohorte ARL las tasas respectivas fueron del 77,3% y 59,8%.

Asimismo, una vez ajustados los resultados por covariables, los pacientes que tuvieron un aumento del copago superior a 5\$ presentaron un incremento en la utilización de consultas médicas en las tres cohortes y de las visitas a urgencias en las cohortes CI+BAL y ARL; las hospitalizaciones también sufrieron un aumento pero no fue estadísticamente significativo en ninguna cohorte analizada.

BIBLIOGRAFIA

- Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009; 64(7): 610-9. doi: 10.1136/thx.2008.101469.
- Andrés J, Iñesta A. Estudio prospectivo sobre el impacto de un servicio de atención farmacéutica comunitaria en personas asmáticas. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 393-403.
- Campbell J, Allen-Ramey F, Sajan S, Maiese E, Sullivan S. Increasing pharmaceutical copayments: impact on asthma medication utilization and outcomes. *Am J Manag Care*. 2011; 17(10): 703-10.
- Castro Rodríguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010; 95(5): 365-70. doi: 10.1136/adc.2009.169177.
- Castro Rodríguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β_2 -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012; 130(3): e650-7. doi: 10.1542/peds.2012-0162.
- Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E. Antiasmáticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 1-20.
- Cortijo Gimeno J, Milara Paya J, Morcillo Sánchez E. Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 21-44.
- Cuéllar Rodríguez S. Omalizumab (Xolair): asma alérgica. *Panorama Actual Med*. 2006; 30(292): 265-72.
- Dal Negro R, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma*. 2012; 49(8): 843-8.
- de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 44-52. doi: 10.1183/09059180.00007112.
- Desai M, Oppenheimer JJ. Medication adherence in the asthmatic child and adolescent. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(6): 454-64. doi: 10.1007/s11882-011-0227-2.
- García-Cárdenas V, Sabater D, Kenny P, Martínez F, Faus MJ, Benrimoj S. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respir Med* 2013; 107(9): 1346-55.
- GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma (2009). <http://www.seicap.es/documentos/archivos/GEMA%202009.pdf>.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; pii: S0091-6749(12)01294-8.
- Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org/World-Asthma-Day>
- Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 2-58.
- Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Function and Asthma in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(4): 401-7. doi: 10.1164/rccm.201302-0323OC.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, Raissy HH, Van Natta ML, Tonascia J, Strunk RC; CAMP Research G. oup. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012; 367(10): 904-12.
- Larenas Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110(6): 402-415.e9. doi: 10.1016/j.anai.2013.02.017.
- Madurga Sanz M. Inhibidores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast, zileuton): riesgos neuropsiquiátricos. *Panorama Actual Med*. 2009; 33(326): 857-8.
- McLean W, Gillis J, Waller R. The BC Community Pharmacy Asthma Study: A study of clinical, economic and holistic outcomes influenced by an asthma protocol provided by specially trained community pharmacists in British Columbia. *Can Respir J*. 2003; 10(4): 195-202.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Inhaled and intranasal corticosteroids: risk of psychological and behavioural side effects. *Drug Safety Update* 2010; 4 (2): A4.
- O'Byrne PM, Pedersen S, Schatz M, Thoren A, Ekholm E, Carlsson LG, Busse WW. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143(2): 511-23.
- Pinilla García I, Navarro Vidal B, Sabio García E, García Loria J, Bueso Fernández A, Panadero Carlavilla FJ. Asma bronquial, *Panorama Actual Med*. 2010; 34(332): 239-42.
- Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, Williamson P; MAGNETIC study group. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(4): 301-8. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70037-7.
- Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv*. 2014; 5(1): 69-81. doi: 10.4155/tde.13.132.
- Shedd GC, Noe SM. Intravenous magnesium sulfate reduces rates of mechanical ventilation in pediatric asthma. *Adv Emerg Nurs J*. 2014; 36(1): 3-8. doi: 10.1097/TME.0000000000000009.
- Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; (3): CD004108.
- Szema AM. Work-exacerbated asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33(4): 617-24. doi: 10.1016/j.ccm.2012.08.004.
- Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3):CD001281.
- Trojan TD, Khan DA, Defina LF, Akpotaire O, Goodwin RD, Brown ES. Asthma and depression: the Cooper Center Longitudinal Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Mar 18. pii: S1081-1206(14)00130-6. doi: 10.1016/j.anai.2014.02.015.
- Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, Payo F, Maldonado JA, Anto JM; Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios en la prevalencia de asma en la cohorte española de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(8): 425-30.
- van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4): CD002173. doi: 10.1002/14651858.CD002173.pub2.
- Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001112. doi: 10.1002/14651858.CD001112.pub2.