



ReFORMÚlate

ADHERENCIA EN EL ASMA: UNA OPCIÓN EFICIENTE

Asma grave. Conceptos básicos

GERMÁN BLANCO SÁNCHEZ

*FEA FARMACIA HOSPITALARIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL HENARES*

INTRODUCCIÓN

PREVALENCIA

FENOTIPOS CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS SIMILARES ETIOLOGÍAS DIFERENTES



**Enfermedad inflamatoria
y crónica de las vías
respiratorias**

**Participan distintas
células y mediadores de
inflamación (factores
genéticos)**

**Hiperrespuesta
bronquial y obstrucción
variable al flujo aéreo,
total o parcialmente
reversible**

INTRODUCCIÓN

PREVALENCIA



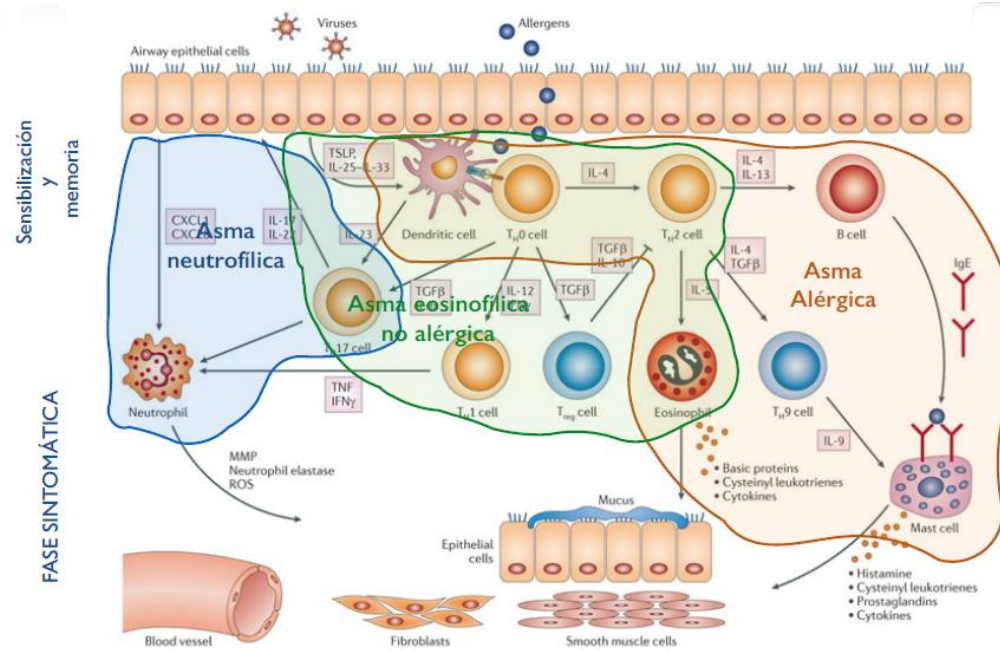
Tabla 1.1. Prevalencia de asma en adultos y adolescentes

Autor	Ámbito	Año	Prevalencia	Comentarios
Álvarez ⁸	Navarra	2014	10,6 %	Adolescente
Elizalde ⁹	Navarra(rural)	2018	13,4 %	Adolescente
Vila-Rigat ¹¹	Barcelona	2014	2,5 %	Población laboral 16-64 años
López ¹⁰	Madrid	2017	6,3 %/13,5 %	Asma actual/asma acumulada
Arias ¹²	Argentina	2018	6,4 %	Adultos 20-44 años

Asma Grave No Controlada (AGNC): 3-4 % de la población asmática

INTRODUCCIÓN

PATOGENIA



Pelaia G. et al. Nat Rev Drug Disc 2012;11:958-72

INTRODUCCIÓN

FACTORES DE RIESGO APARICIÓN DE ASMA



Tabla 1.2. Factores asociados a la aparición de asma

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación	Tipo de estudio	Referencia
FACTORES DEL HUÉSPED				
Atopia	C	OR 3,5 (2,3-5,3)	b	Arbes 2007 ¹³
Menarquia temprana	C	OR 1,08 (1,04-1,12)	b	Minelli 2018 ¹⁴
Obesidad	B	RR 1,50 (1,22-1,83)	a	Egan 2013 ¹⁵
Hiperrespuesta bronquial	C	OR 4,2 (1,92-9,23)	b	Carey 1996 ¹⁶
	C	OR 3,21 (2,21-4,71)	b	Guerra 2002 ¹⁷
Rinitis	C	OR 4,16 (3,57-4,86)	b	Burgess 2007 ¹⁸
	C	RR 3,53 (2,11-5,91)	b	Shaaban 2008 ¹⁹
FACTORES PERINATALES				
Edad de la madre	C	OR 0,85 (0,79-0,92) 1,4	b	Gómez 2018 ²⁰
Preeclampsia	C	OR 4,01 (1,11-14,43)	b	Stokholm 2017 ²¹
	B	OR 2,81 (2,52-3,12) 2	a	Been 2014 ²²
Prematuridad	B	OR 1,37 (1,17-1,62) 3	a	Been 2014 ²²
	C	OR 4,30 (2,33-7,91)	b	Leps 2018 ²³
Cesárea	C	HR 1,52 (1,42-1,62)	b	Tollánes 2008 ²⁴
Ictericia neonatal	C	OR 1,64 (1,36-1,98)	b	Ku 2012 ²⁵
Lactancia	C	OR 0,88 (0,82-0,95) 4	b	Silvers 2012 ²⁶
	B	OR 0,70 (0,60-0,81) 4	a	Gdalevich 2001 ²⁷
Consumo de tabaco durante la gestación	C	OR 1,72 (1,11-2,67)	b	Strachan 1996 ²⁸
	A	OR 1,85 (1,35-2,53)	a	Burke 2012 ²⁹
	C	OR 2,70 (1,13-6,45)	b	Cunningham 1996 ³⁰
	C	OR 1,65 (1,18-2,31)	b	Neuman 2012 ³¹
Dieta de la madre	C	OR 0,49 (0,27-0,90) 2,4	b	Litonjua 2006 ³²
	A	OR 0,54 (0,33-0,88) 5,4	a	Wolks 2017 ³³
	C	OR 0,33 (0,11-0,98) 4	b	Devereux 2007 ³⁴
	A	OR 0,86 (0,78-0,95) 6,4	a	García-Marcos 2013 ³⁵
Dieta del lactante	A	RR 0,66 (0,47-0,94) 7,4	d	Hibbs 2018 ³⁶
Función pulmonar del neonato	C	OR 2,10 (1,12-3,93)	b	Håland 2006 ³⁷

Tabla 1.2. Factores asociados a la aparición de asma

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación	Tipo de estudio	Referencia
FACTORES AMBIENTALES				
Aeroalérgenos	C	OR 0,49 (0,29-0,83) 8,4	b	Kerkhof 2009 ³⁸
	C	OR 0,68 (0,49-0,95) 9,4	b	Kerkhof 2009 ³⁸
Alérgenos laborales	C	RR 2,2 (1,3-4,0)	b	Kogevinas 2007 ³⁹
	C	OR 0,55 (0,43-0,70) 10,4	b	Hoppin 2008 ⁴⁰
Infecciones respiratorias	C	OR 0,52 (0,29-0,92) 11,4	b	Illi 2001 ⁴¹
Tabaco	C	RR 3,9 (1,7-8,5)	b	Gilliland 2006 ⁴²
	C	HR 1,43 (1,15-1,77)	b	Coogan 2015 ⁴³
	C	HR 1,21 (1,00-1,45) 12	b	Coogan 2015 ⁴³
Contaminación ambiental	A	OR 1,34 (1,17-1,54)	a	Orellano 2018 ⁴⁴
FÁRMACOS				
Paracetamol	C	OR 1,26 (1,02-1,58)	b	Sordillo 2015 ⁴⁵
Antiácidos	A	RR 1,45 (1,35-1,56)	a	Lai 2018 ⁴⁶
	B	OR 1,12 (0,88-1,42) 13	a	Marra 2006 ⁴⁷
Antibióticos	C	OR 0,6 (0,4-0,96) 4	b	Göksör 2013 ⁴⁸
	C	HR 1,23 (1,20-1,27) 14	b	Loewen 2018 ⁴⁹
	C	OR 1,75 (1,40-2,17) 15	b	Hoskin-Parr 2013 ⁵⁰
Terapia hormonal sustitutiva	C	HR (1,54 (1,13-2,09) 16	b	Romieu 2010 ⁵¹

INTRODUCCIÓN

FACTORES DE RIESGO SÍNTOMAS DE ASMA



Tabla 1.3. Factores desencadenantes de síntomas y agudizaciones de asma

Factores ambientales	Atmosféricos	Polución	- SO₂ - NO₂ - Ozono - CO - Partículas en suspensión
	Vegetales		- Polen de gramíneas - Polen de árboles - Polen de malezas
	Domésticos	- Ácaros del polvo	- Epitelio de animales - Cucaracha
	Hongos y virus	- <i>Alternaria alternata</i> - <i>Cladosporium herbarum</i>	- <i>Penicillium</i> - <i>Aspergillus fumigatus</i>
Factores sistémicos	Fármacos	- Antibióticos - Ácido acetilsalicílico	- β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos - AINE
	Alimentos	- Leche de vaca - Huevo - Frutos secos - Alimentos con sulfitos - Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)	- Cereales - Pescados - Mariscos - Frutos secos, vino, zumos de limón, lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc.
	Otros	- Veneno de himenópteros	- <i>Apis mellifera</i> (abeja) - <i>Vespula</i> spp. <i>Polistes dominulus</i> (avispa)
	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR BAJA	INDUSTRIA IMPLICADA	
Factores laborales	Fármacos	Industria farmacéutica	
	Anhidridos	Industria del plástico	
	Diisocianatos	Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes	
	Maderas	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías	
	Metales	Fundiciones, industrias de níquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas	
	Otros	Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR ALTA	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industria del cacao, del café, del té, industria textil	
	Alimentos	Industria alimentaria	
	Enzimas vegetales	Industria alimentaria, industria farmacéutica	
	Gomas vegetales	Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios	
	Hongos y esporas	Panaderías, granjas, agricultores	
	Enzimas animales	Molinos, fabricación de carmin	

INTRODUCCIÓN

SINTOMATOLOGÍA

Sibilancias

Disnea o dificultad
respiratoria

Tos

Opresión torácica

Variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones...)

INTRODUCCIÓN

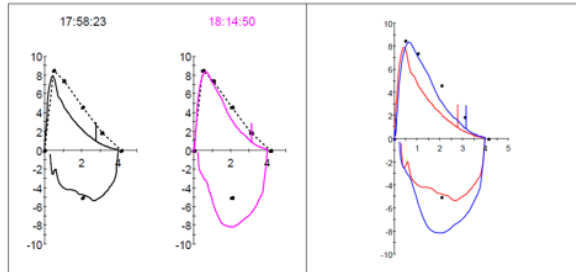
DIAGNÓSTICO



ESPIROMETRÍA

HOSPITAL DEL HENARES
Sección de NEUMOLOGÍA
Pruebas funcionales

Nombre: _____ Fecha prueba: _____
ID: _____ Sexo: Masculino _____
Talla: _____ Peso: _____ Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
Procedencia: _____ Técnico: _____
Habitación: _____ Doctor: _____



Broncodilatador:

--- ESPIROMETRÍA FORZADA ---

FVC (L)	4.14	3.98	96	3.98	96	0
FEV1 (L)	3.40	2.80	82	3.17	93	13
FEV1/FVC (%)	79	70	89	80	101	13
FEF 25% (L/sec)	7.37	4.89	66	7.26	99	48
FEF 75% (L/sec)	1.85	0.71	38	1.17	63	65
FEF 25-75% (L/sec)	3.98	1.82	46	2.84	71	56
FEF Max (L/sec)	8.49	7.63	90	8.31	98	9
FIVC (L)		3.67		3.74		2
FIF Max (L/sec)		5.36		8.18		53

INTRODUCCIÓN

DIAGNÓSTICO

**OBSTRUCCIÓN DEL
FLUJO AÉREO**

REVERSIBILIDAD

VARIABILIDAD

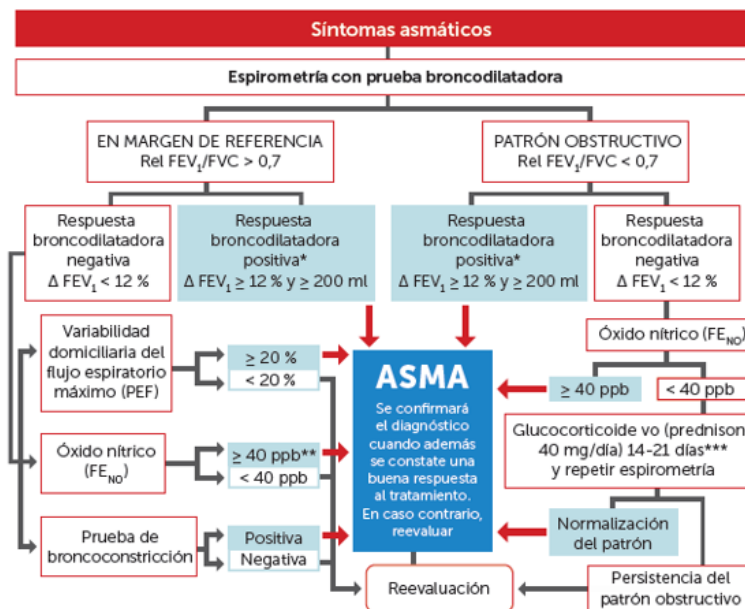
**HIPERRESPUESTA
BRONQUIAL**

FVC

FEV1

FEV1/FVC

FENO



TRATAMIENTO

OBJETIVOS GENERALES

Tabla 3.1. Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio control actual

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Uso de agonista β_2 adrenérgico de acción corta no más de 2 veces al mes.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.
- Sin restricciones en la vida cotidiana ni para realizar ejercicio físico.
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.

En el dominio riesgo futuro

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.
- Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar.
- Evitar los efectos adversos del tratamiento.

Evitar la inercia terapéutica



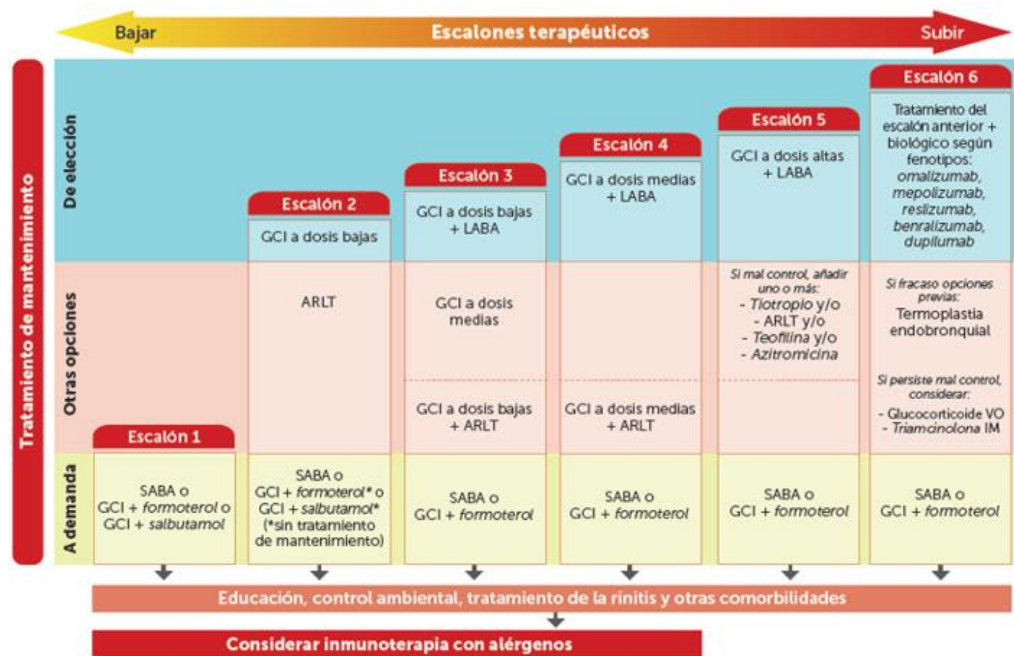
LOGRAR Y MANTENER EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD LO ANTES POSIBLE

PREVENIR EXACERBACIONES Y OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DEL FLUJO AÉREO

REDUCIR MORTALIDAD

TRATAMIENTO

ESCALONES TERAPÉUTICOS



TRATAMIENTO

ESCALONES TERAPÉUTICOS

¿Qué porcentaje de pacientes asmáticos es no adherente al tratamiento de base?

- a) 5 %
- b) 10 %
- c) 30 %
- d) 50 %



TRATAMIENTO

ESCALONES TERAPÉUTICOS

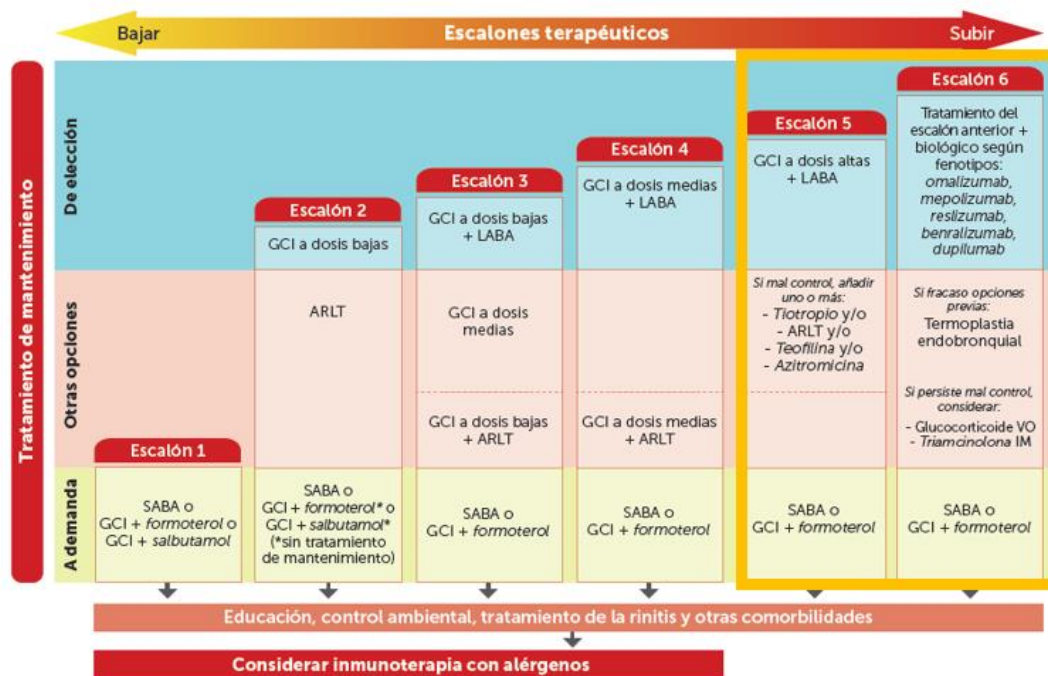
¿Qué porcentaje de pacientes asmáticos es no adherente al tratamiento de base?

- a) 5 %
- b) 10 %
- c) 30 %
- d) 50 %**



TRATAMIENTO

ESCALONES TERAPÉUTICOS



ASMA GRAVE

FACTORES AGRAVANES

TÉCNICA DE INHALACIÓN

ADHERENCIA

COMORBILIDADES

TRATAMIENTO

DEFINICIÓN DE AGNC

Mal control a pesar de...



GCI/LABA a dosis elevada
en último año

GCO durante al menos 6
meses del último año

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

TRATAMIENTO

DEFINICIÓN DE AGNC

¿Qué es mal control?



ACT < 20
o ACQ > 1,5

≥ 2 exacerbaciones
graves o ≥ 2 ciclos
de GCO en año
previo

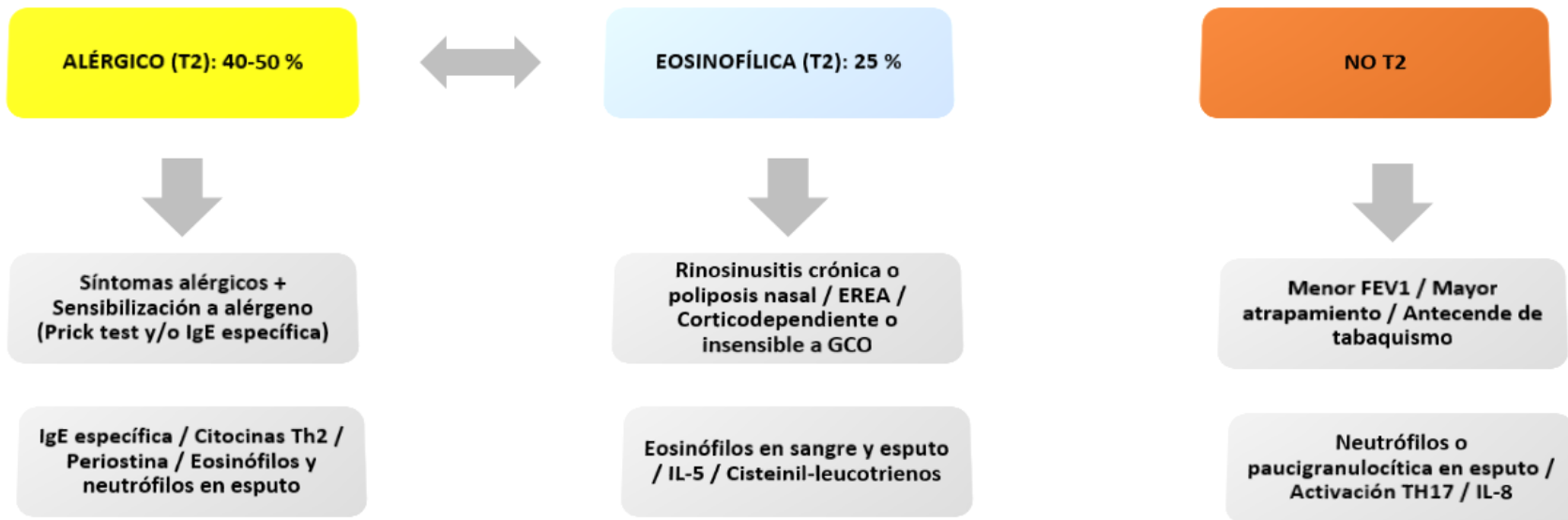
≥ 1 hospitalización
por exacerbación
grave en año
previo

FEV1 < 80 %



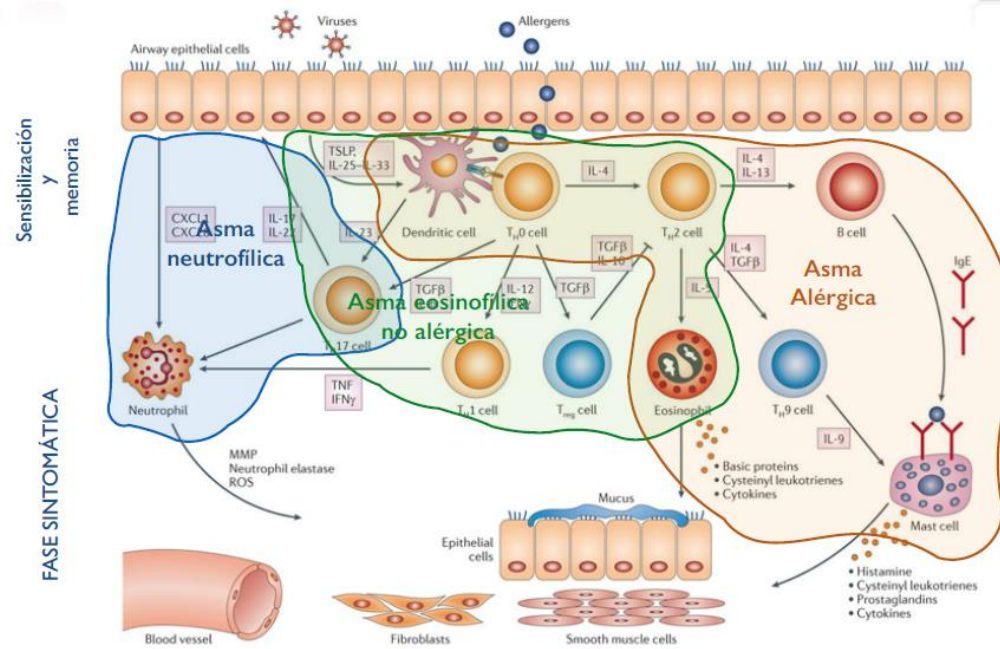
TRATAMIENTO

FENOTIPOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS y BIOMARCADORES



TRATAMIENTO

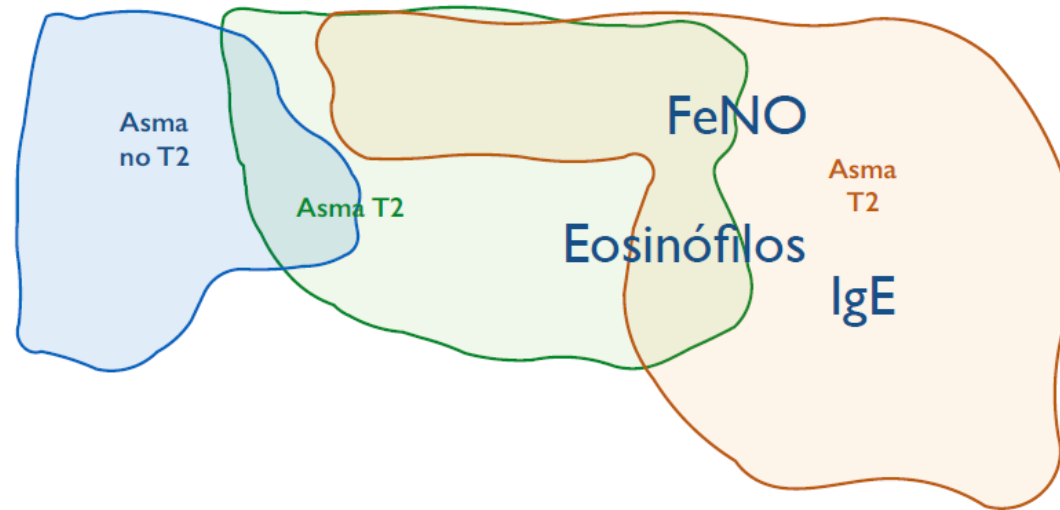
BIOLÓGICOS



Pelaia G. et al. Nat Rev Drug Disc 2012;11:958-72

TRATAMIENTO

BIOLÓGICOS



TRATAMIENTO

BIOLÓGICOS

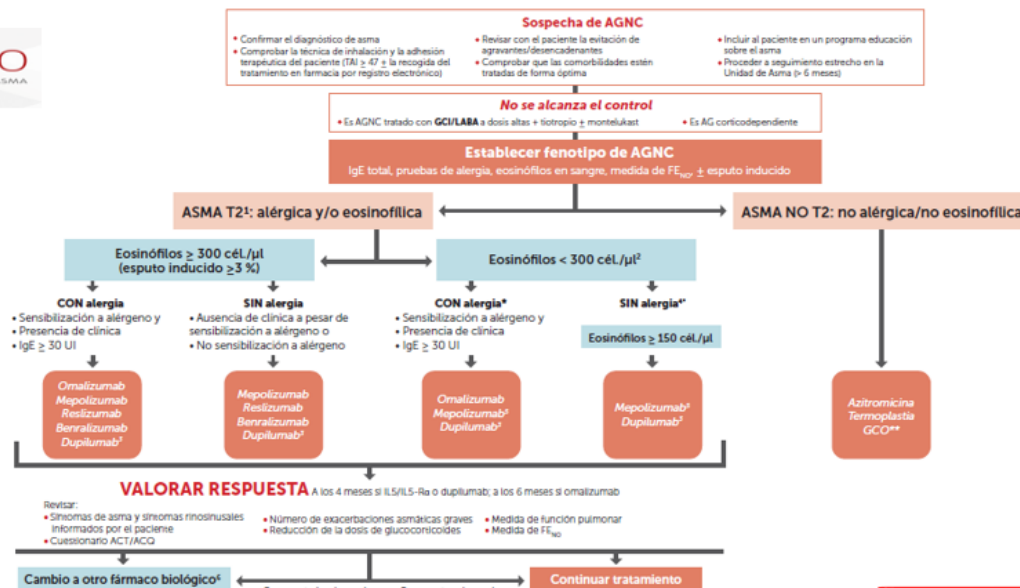
Tabla 7.5. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características

Biológico (AGNC)	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos ("frecuentes" según ficha técnica)	Administración
Anti IgE					
<i>Omalizumab</i>	> 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con IgE entre 30-1500 U/ml y con FEV ₁ < 80 %	Se une a la IgE circulante impidiendo la unión al receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE	Reducción de exacerbaciones del 34 %, pero no mejoría en síntomas, CVRS y función pulmonar en ECA. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE Posible en domicilio
Anti IL-5					
<i>Mepolizumab</i>	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA. Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	6-11 años: 40 mg c/4 semanas ≥ 12 años: 100 mg c/4 semanas Posible en domicilio
<i>Reslizumab</i>	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas mas otro controlador con Eo ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 Eo y ≥ 1 exacerbaciones en el año anterior del 54 %	Elevación de CPK en sangre	3 mg/kg vía IV c/4 semanas En hospital de día
<i>Benralizumab</i>	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la Fcγ del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por AC) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 Eo y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57 %; y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad.	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes) Posible en domicilio
Anti IL-4/13					
<i>Dupilumab</i>	(Pendiente en España IPT) > 12 años con asma grave con marcadores T2 (Eos ≥ 300 o FENO ≥ 25 ppb) o corticodpendiente.	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto anti IL-4 e IL-13)	Reducción de exacerbaciones graves del 50 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en EAC. Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sangre transitoria (4-13 %)	Dosis inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/ 2 semanas (asma grave eosinofílica/T2) 300 mg en corticodpendiente o con dermatitis atópica asociada Posible en domicilio

Tezepelumab

TRATAMIENTO

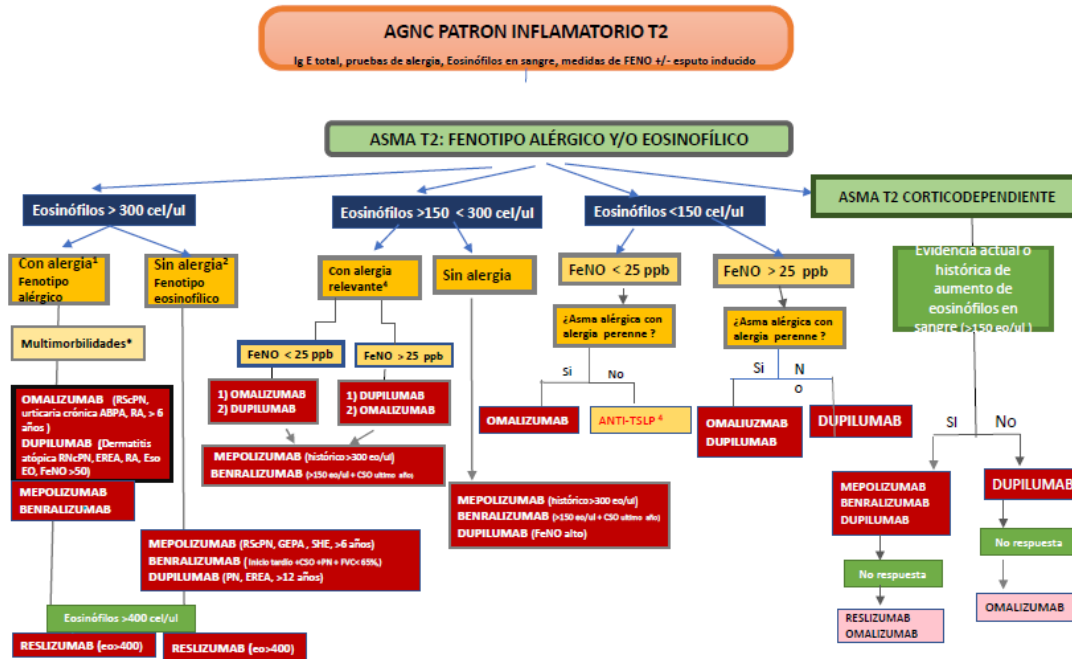
ALGORITMO GUÍA GEMA



NO POSICIONA LOS FÁRMACOS

TRATAMIENTO

OTROS ALGORITMOS



TRATAMIENTO

RESPUESTA

Valoración de respuesta



**ACT ≥ 20 o ≥ 3 puntos
respecto a basal**

Ausencia de ingresos
hospitalarios o visitas a
urgencias

Reducción de las
exacerbaciones ≥ 50 %

**Supresión del uso de
GCO o reducción
significativa de la dosis
(≥ 50 %)**

Reevaluaciones cada 6 meses

¿Prolongación intervalo? ¿Anticuerpos neutralizantes?

Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención