

CAMBIOS DE LA GINA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA LEVE: ¿ADECUADOS PARA TODOS LOS PACIENTES?

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ LOS MOTIVOS DEL CAMBIO: LOS RIESGOS DEL ASMA LEVE
- ▶ LA EVIDENCIA QUE SUSTENTA EL CAMBIO
- ▶ NUEVAS RECOMENDACIONES: ¿QUÉ DICEN OTRAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?
- ▶ BUDESONIDA+FORMOTEROL A DEMANDA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES:
 - Lugar en terapéutica
 - Controversias
 - Aspectos prácticos
- ▶ CORTICOIDE INHALADO CON CADA TOMA DE SABA EN NIÑOS DE 6-11 AÑOS: LUGAR EN TERAPÉUTICA
- ▶ DATOS DE PRESCRIPCIÓN EN ASMA LEVE EN LA CAE
- ▶ REFLEXIONES

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad pulmonar heterogénea caracterizada por una inflamación crónica de las vías aéreas. Los objetivos del tratamiento del asma son controlar los síntomas, prevenir el riesgo de futuras exacerbaciones y alcanzar la mejor función pulmonar posible, sin efectos adversos^{1,2}. A pesar de la disponibilidad de tratamientos muy eficaces, su control sigue siendo subóptimo y continúa asociándose a una morbilidad y mortalidad significativas a nivel global³.

La Iniciativa Global para el ASMA (GINA) se creó en el año 1993 a través de la colaboración del National Heart, Lung, and Blood Institute de los Estados Unidos de América (NHLBI) y la Organización Mundial de la Salud, con el objetivo de proporcionar una estrategia global para el asma, que pudiera ser adaptada a los contextos y sistemas sanitarios de los distintos países. En 1995 publicó por primera vez la "Estrategia Global para el Manejo y Prevención de Asma" y, a partir de 2002, se han publicado actualizaciones anuales. La publicada en 2019 representa el cambio más importante en los últimos 30 años, y afecta sobre todo al manejo de asma leve, cambio que se mantiene en la actualización de 2020⁴.

El asma se clasifica de forma retrospectiva, por el nivel de tratamiento que se requiere para controlar los síntomas y las exacerbaciones⁴. Se define como asma leve aquella que está bien controlada con medicación a demanda (escalón 1) o con tratamiento controlador de mantenimiento de baja intensidad, como los corticoides inhalados (CI) a dosis bajas (escalón 2) (tabla 1).

Se estima que entre el 50% y el 75% de los adultos asmáticos tienen asma leve, con síntomas poco problemáticos o infrecuentes, pero que, debido a la existencia de inflamación de las vías aéreas, presentan riesgo de padecer crisis agudas graves o incluso mortales³.

Los cambios recomendados por la GINA en 2019 representan una reorientación importante en la forma de tratar el grupo más numeroso de pacientes con asma.

En los pacientes **adultos y adolescentes**, GINA ya no recomienda el uso de beta-agonistas de corta duración (SABA) a demanda en monoterapia. En su lugar recomienda la combinación de corticoides inhalados (CI) a dosis bajas y formoterol (CI-FOR) a demanda, como opción preferente en el escalón 1. En el escalón 2 recomienda como opciones preferentes tanto CI-FOR a demanda como las dosis bajas de CI diarios. Realiza algunos cambios en las opciones alternativas de tratamiento, tanto en adultos como en niños. En **niños entre 6-11 años** introduce como "otras opciones de tratamiento" utilizar dosis bajas de CI con cada toma de SABA (tabla 1).

Las recomendaciones de GINA han generado cierto debate y controversia^{3,5-8}. El objetivo de este INFAC es describir los motivos y las evidencias en las que se ha basado GINA para proponer las nuevas recomendaciones, así como valorar sus ventajas, inconvenientes y aspectos controvertidos.

“ Las nuevas recomendaciones de GINA han generado debate y controversia. ”

Tabla 1. Nuevas recomendaciones de GINA en el tratamiento de asma leve

	Pacientes	GINA 2018	GINA 2019
Escalón 1 (síntomas <2 veces al mes o sin factores de riesgo de exacerbación)	Adultos y adolescentes	SABA a demanda	CI a dosis bajas-formoterol a demanda # "Otras opciones": CI a dosis bajas con cada toma de SABA #
	Niños 6-11 años	SABA a demanda	SABA a demanda "Otras opciones": CI a dosis bajas con cada toma de SABA #
Escalón 2 (síntomas ≥ 2 al mes o con factores riesgo de exacerbación)	Adultos y adolescentes	CI diario a dosis bajas + SABA a demanda	CI diario a dosis bajas + SABA a demanda o CI a dosis bajas-formoterol a demanda # "Otras opciones": CI a dosis bajas con cada toma de SABA #, LTRA
	Niños 6-11 años	CI diario a dosis bajas + SABA a demanda	CI diario a dosis bajas + SABA a demanda "Otras opciones": CI a dosis bajas con cada toma de SABA#, LTRA

Fuera de ficha técnica ("off-label"). Se destacan en **negrita** los cambios 2019.

SABA: beta-agonista de corta duración. CI: corticoide inhalado. LTRA: antileucotrienos.

LOS MOTIVOS DEL CAMBIO: LOS RIESGOS DEL ASMA LEVE

Las razones en que se basa GINA para justificar la necesidad de un cambio en el tratamiento del asma leve son⁴:

- Los pacientes con asma leve, a pesar de presentar síntomas poco frecuentes o de poca intensidad, pueden tener exacerbaciones severas con una frecuencia que oscila entre 0,12 y 0,77 por paciente y año. El 30-40% de las exacerbaciones que requieren atención urgente corresponden a pacientes con asma leve⁹.
- El tratamiento con SABA en monoterapia se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones y una función pulmonar disminuida.
- El uso excesivo de SABA (por ejemplo ≥ 3 inhaladores dispensados en un año) se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones severas, y el uso de ≥ 12 inhaladores a un aumento en el riesgo de muerte relacionada con asma.
- Los CI a dosis bajas son muy eficaces en mejorar los síntomas de asma, reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar, pero la adherencia a la terapia de mantenimiento suele ser baja, especialmente si los síntomas son poco frecuentes.

GINA propone extender el tratamiento controlador a todas las personas con asma, como una estrategia de reducción de riesgo a nivel poblacional, similar al tratamiento de la hipertensión o la hipercolesterolemia, en la que a priori se desconoce en qué paciente individual se va a evitar el evento¹⁰. Por ello, desde 2007, miembros de GINA han propiciado la investigación de budesonida a dosis bajas con formoterol (BUDE-FOR) a demanda en asma leve, como estrategia para reducir la frecuencia de exacerbaciones, sin necesidad de tomar CI diariamente¹¹, y que ha sido financiada por el laboratorio comercializador a través de los ensayos clínicos (ECA) SYGMA 1 y 2¹².

Formoterol es un agonista beta adrenérgico de acción larga (LABA) con un inicio de acción rápido, similar a salbutamol (3-5 minutos) y acción broncodilatadora que dura hasta 12 horas⁶. La combinación BUDE-FOR está autorizada en España desde hace años en asma moderada a severa como tratamiento de mantenimiento y rescate (llamada terapia "MART", *Maintenance and Reliever Therapy*).

“ En adolescentes y adultos con asma leve, GINA ya no recomienda el uso de SABA a demanda en monoterapia. En su lugar propone CI-formoterol a demanda o CI diario. ”

LA EVIDENCIA QUE SUSTENTA EL CAMBIO

Las nuevas recomendaciones de GINA para adultos y adolescentes se basan en los resultados de los ECA SYGMA 1¹³ y SYGMA 2¹⁴, que evalúan BUDE-FOR a demanda como tratamiento único en adultos y adolescentes con asma leve. Posteriormente se han publicado dos nuevos ECA de menor tamaño y diseño más pragmático^{15,16} (tabla 2, ver al final del texto).

La opción de tratamiento, en niños de 6 -11 años, de utilizar un CI con cada toma de SABA se basa en evidencia indirecta procedente del ensayo clínico TREXA¹⁷ (tabla 2). En la versión de GINA de 2020 se incluye un nuevo ensayo en niños afroamericanos¹⁸.

Adultos y adolescentes: Budesonida-formoterol a demanda

El ensayo **SYGMA 1**¹³ tuvo como objetivo principal evaluar la superioridad de BUDE-FOR a demanda vs. terbutalina a demanda en el "control de asma" en adultos y adolescentes con asma leve (escalón 2). BUDE-FOR a demanda fue superior a terbutalina a demanda e inferior a BUDE mantenimiento en el control de asma. Respecto a la variable secundaria de exacerbaciones severas, BUDE-FOR a demanda fue superior a terbutalina y no inferior a BUDE mantenimiento. BUDE-FOR a demanda fue inferior a BUDE en los parámetros de función pulmonar.

El ensayo **SYGMA 2**¹⁴ tuvo como objetivo principal evaluar la no inferioridad de BUDE-FOR a demanda vs. BUDE mantenimiento en la tasa anualizada de exacerbaciones severas. Inicialmente se había planteado como de superioridad, pero modificaron el objetivo principal debido a que la tasa anual de exacerbaciones fue menor a la esperada. BUDE-FOR se mostró no inferior a BUDE mantenimiento (con el límite superior del intervalo de confianza cercano al de no inferioridad), pero obtuvo peores resultados en el control de síntomas y en la función pulmonar.

El ensayo **PRACTICAL**¹⁵, pragmático y abierto, en el que participaron adultos con diagnóstico clínico de asma leve o moderada, comparó BUDE-FOR a demanda frente a BUDE mantenimiento. La tasa de exacerbaciones

severas fue menor en el grupo BUDE-FOR a demanda que en el grupo de BUDE mantenimiento, al límite de la significación estadística. La mayor parte de las exacerbaciones severas fueron definidas por la utilización de corticoides orales (CO), ya que no se observó ninguna hospitalización por asma y la visita a emergencias fue muy infrecuente. No se observaron diferencias en el control de síntomas ni en los parámetros de función pulmonar.

En el ensayo **Novel START**¹⁶, pragmático y abierto, participaron adultos con diagnóstico clínico de asma mal controlados con SABA. La tasa de exacerbaciones totales con BUDE-FOR a demanda fue inferior a SABA a demanda y similar a BUDE mantenimiento. En el control de síntomas, BUDE-FOR a demanda fue peor que BUDE mantenimiento y mejor que SABA a demanda y no hubo diferencias entre los grupos en la función pulmonar.

En los 4 ensayos, la dosis total media de CI utilizada con BUDE-FOR a demanda fue muy inferior (menos de la cuarta parte) a la de BUDE mantenimiento¹³⁻¹⁶.

Conclusión: los ensayos SYGMA 1 y 2^{13,14} muestran que en adultos y adolescentes con asma leve clasificada en el escalón 2 según GINA (incluyendo a pacientes mal controlados solo con SABA o bien controlados con CI+SABA), la estrategia BUDE-FOR a demanda es superior a la monoterapia de SABA a demanda en todos los resultados clínicos. BUDE-FOR a demanda es inferior a BUDE mantenimiento en el control de asma y en los parámetros de función pulmonar, aunque similar en la prevención de exacerbaciones severas, con una dosis media de CI inferior a la utilizada en mantenimiento. Los ensayos PRACTICAL¹⁵ y Novel START¹⁶ son ensayos abiertos, realizados en condiciones más similares a las de la práctica habitual, con un menor número de pacientes y proporcionan evidencia adicional a los estudios SYGMA 1 y 2.

Niños 6-11 años: corticoide inhalado con cada toma de saba

En niños entre 6 y 11 años con asma leve, GINA⁴ incluye como “otras opciones de tratamiento” el uso de CI con cada toma de SABA.

Esta recomendación se basa en evidencia indirecta procedente del ensayo **TREXA**¹⁷, realizado en niños y adolescentes con asma leve persistente según el National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)¹⁹. El objetivo principal del ensayo fue establecer el riesgo de exacerbación (que requiere corticoide oral) al discontinuar el tratamiento diario con CI y determinar si BECLO-SABA a demanda, con o sin BECLO mantenimiento (diario), proporciona mejor control frente a exacerbaciones en comparación con SABA a demanda. El % de pacientes con exacerbación de asma fue menor con BECLO diario y con BECLO diario + BECLO-SABA a demanda, en comparación con SABA solo. BECLO-SABA a demanda presentó menos exacerbaciones que SABA solo, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística; la dosis de CI recibida fue menor que BECLO diario y no se asoció a la disminución de crecimiento (-1,1 cm en los grupos con BECLO diario).

En 2020 se ha publicado un nuevo ECA¹⁸ pragmático y abierto en niños y adolescentes afroamericanos con asma leve persistente según NAEPP¹⁹, bien controlados con tratamiento de mantenimiento. El objetivo principal del ensayo fue establecer la equivalencia en el “control de asma” del uso de BECLO únicamente con cada toma de SABA frente a BECLO mantenimiento. Ambos tratamientos se mostraron equivalentes en el control de asma, así como en las variables secundarias de exacerbaciones y función pulmonar, con una menor exposición a CI en el grupo de BECLO a demanda. Los propios autores advierten de que los resultados pueden no ser aplicables a otras etnias o poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas.

Conclusión: Los niños de 6-11 años con síntomas persistentes no deben recibir SABA a demanda como único tratamiento. El uso intermitente de CI con cada toma de SABA se ha mostrado menos eficaz que el uso regular de CI¹⁷. La opción preferible es el uso regular de CI.

NUEVAS RECOMENDACIONES: ¿QUÉ DICEN OTRAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

La **guía SIGN**², en su actualización de 2019, sigue recomendando la utilización de SABA a demanda como tratamiento de rescate único en asma leve intermitente (escalón 1), siempre limitado a pacientes poco sintomáticos y sin crisis de asma. En asma leve persistente sigue recomendando CI a diario con SABA a demanda.

La **guía GEMA**²⁰, en su actualización de 2020 mantiene en el escalón 1 la recomendación de usar SABA a demanda en adultos y adolescentes, añadiendo como nueva opción la de usar CI-FOR a demanda en caso de mal control. En el escalón 2, tanto en niños como adultos y adolescentes, sitúan a los CI diarios como la primera opción, si bien cita la evidencia disponible acerca de CI-FOR a demanda y CI con cada toma de SABA.

La **Canadian Thoracic Society Asthma Guideline Panel** está en proceso de evaluación de las nuevas evidencias para decidir si las recomendaciones de la GINA son o no aplicables al contexto canadiense¹¹.

UptoDate⁶ ha abordado esta cuestión en su monografía sobre el asma leve. Su posicionamiento es mantener la estrategia tradicional (SABA a demanda en el asma leve intermitente) recomendada en el NAEPP¹⁹, actualmente en revisión. Como alternativa razonable, especialmente en pacientes con riesgo de exacerbaciones severas, plantean el uso a demanda de dosis bajas de CI-FOR. En pacientes con asma leve persistente recomiendan uso regular de CI (con o sin LABA) como opción preferible a CI-FOR a demanda, ya que esta última es una opción menos eficaz para el control de síntomas⁶.

BUDESONIDA+FORMOTEROL A DEMANDA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

LUGAR EN TERAPÉUTICA

- La evidencia disponible¹³⁻¹⁶ apoya el uso de la estrategia BUDE-FOR a demanda para evitar exacerbaciones en aquellos pacientes con asma leve (escalón 2) que, a pesar de una información y educación adecuadas en asma, son reticentes u optan por evitar el tratamiento diario con CI, a costa de presentar síntomas ocasionales. Los pacientes con baja adherencia a CI en los que se ha comprobado la imposibilidad de seguir un tratamiento diario también pueden beneficiarse de esta opción⁶.
- Los pacientes candidatos al tratamiento deben recibir información y educación adecuadas acerca de las ventajas y riesgos del tratamiento (peores resultados en control de síntomas y función pulmonar) y ser capaces de reconocer rápidamente los síntomas de empeoramiento de asma⁵.
- No es un tratamiento satisfactorio para los pacientes más sintomáticos ni para aquellos que requieran un uso frecuente de medicación de rescate²¹.
- En pacientes con buen control de asma y buena adherencia al tratamiento diario con CI, se recomienda continuar con su tratamiento⁵.
- Aunque los adolescentes están menos representados que los adultos en los ensayos SYGMA (11%, 889 pacientes)¹¹, son una población con más problemas de adherencia al tratamiento (tabla 4).
- El uso de BUDE-FOR a demanda en monoterapia es un uso fuera de ficha técnica, sustentado por las recomendaciones de guías y los resultados de ensayos clínicos⁶.
- Para los pacientes en el escalón 1 de GINA que presentan buen control con SABA a demanda, la evidencia es indirecta, por lo que se requieren más estudios antes de recomendar el uso de BUDE-FOR a demanda de forma generalizada.
- Los datos de prescripción en asma leve en adolescentes y adultos (tabla 4) sugieren que existe margen de mejora para el tratamiento escalonado del asma, la adherencia a CI y la revisión y seguimiento regular de los tratamientos. Entre los adultos con diagnóstico de asma que tienen algún tratamiento activo, el 19,5% tiene pautado SABA en monoterapia (escalón 1) y solo el 7,9% un CI sin LABA (escalón 2). En adolescentes, estos porcentajes son del 46,7% y del 27,3% respectivamente.

“ La evidencia apoya el uso de CI-formoterol a demanda para evitar exacerbaciones en adolescentes y adultos con asma leve que, a pesar de una información adecuada, son reacios u optan por no tomar el tratamiento diario con CI. ”

CONTROVERSIAS

- El hecho de que sea un único medicamento y un único laboratorio investigador de BUDE-FOR a demanda ha generado dudas acerca de potenciales conflictos de interés de GINA¹¹.
- En el estudio SYGMA 1¹³ los resultados sobre la función pulmonar fueron ligeramente peores para BUDE-FOR a demanda frente al tratamiento de manteniendo con BUDE. Se requieren estudios que evalúen la hiperreactividad bronquial y la relación entre los síntomas, la función pulmonar y las exacerbaciones con el uso CI-formoterol a demanda¹⁰, así como su impacto a largo plazo sobre la inflamación de vías

aéreas, la hiperreactividad, el remodelado, la mortalidad o el coste en comparación con CI mantenimiento en asma leve³.

- La información clara y la educación a los pacientes es clave a la hora de recomendar esta modalidad de tratamiento, de cara a evitar interpretaciones erróneas (como considerar el asma como una enfermedad que requiere tratamiento solo en presencia de síntomas). Además, contradice la perspectiva actual de que los pacientes con alto riesgo de crisis o función pulmonar disminuida requieren un tratamiento preventivo diario¹¹.
- Las nuevas estrategias de tratamiento no han sido comparadas con otras formas de tratamiento intermitente, como puede ser el uso de CI a dosis altas durante 10-14 días al inicio de los síntomas o cuando se prevean síntomas (por ejemplo, con infección respiratoria)⁶, o frente al tratamiento estacional en pacientes con síntomas persistentes en otoño y/o primavera y sin síntomas el resto del año.

“ Focalizar el manejo del asma leve en el tratamiento farmacológico a demanda podría tener consecuencias no deseadas: restar importancia a la educación y al seguimiento clínico o fomentar la idea errónea de que el tratamiento es solo sintomático. ”

ASPECTOS PRÁCTICOS

¿Qué presentación utilizar?

La presentación utilizada en los ensayos SYGMA^{13,14} fue la de BUDE-FOR “160/4,5” mcg (200/6) (Symbicort® Turbuhaler®). En España existen varios medicamentos con esta composición, con diversos dispositivos de inhalación, que serían los más adecuadas para su uso en esta modalidad de tratamiento. Según GINA⁴, podría utilizarse también BECLO-FOR, argumentando que cuenta con experiencia de uso en la modalidad de rescate y mantenimiento (tabla 3). No obstante, a diferencia de BUDE-FOR, su uso solo a demanda no ha sido evaluado en ensayos clínicos.

Tabla 3: Asociaciones de CI a dosis bajas y Formoterol disponibles para adultos y adolescentes mayores de 12 años²²

Asociación CI/ FORMoterol	Nombre comercial (dispositivo inhalación)	Presentaciones disponibles	Dosis máx/ día
BUDEsonida/ FORMoterol	Rilast®, Symbicort® (Turbuhaler®)	“80/4,5”(100/6) mcg “160/4,5”(200/6) mcg	Hasta 12 inh/día (en un periodo limitado)
	Bufomix, Gibiter® (Easyhaler®) BiResp®, Duoresp® (Spiromax®) (solo >18 años)	“160/4,5”(200/6) mcg	
BECLOmetasona dipropionato (extrafino)/ FORMoterol (solo >18 años)	Formodual®, Foster® (ICP o Nexthaler®)	“81,9/5” (100/6) mcg	Hasta 8 inh/día (en un periodo limitado)

Ficha técnica: ninguna asociación CI/FOR tiene la indicación de utilización en asma solo a demanda (como propone GINA).

La tabla recoge las presentaciones y dosis que pueden utilizarse como mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas (terapia “MART” - Maintenance and Reliever Therapy) según ficha técnica.

Las dosis altas de BUDE/FOR (“320/9” (400/12) mcg) y BECLO/FOR (“163,8/5” (200/6) mcg), no están aprobadas para uso en modalidad MART.

Entre comillas se indica la “dosis liberada” y entre paréntesis la (dosis medida).

Otros: FLUTicasona/FORMoterol (Flutiform®) no está aprobada para uso en terapia MART y GINA no la propone para el uso solo a demanda.

¿Cuál es la dosis máxima diaria de formoterol en asociación con CI?

GINA, en la actualización de 2020⁴, aclara que tanto para la terapia MART (escalones 3 a 5) como para su uso solo a demanda en asma leve, la dosis máxima diaria de formoterol es de 72 mcg en asociación con BUDE y de 48 mcg en asociación con BECLO. 72 mcg de formoterol (12 inhalaciones) es la dosis máxima permitida

en los ensayos SYGMA con la presentación BUDE-FOR "160/4,5" (200/6), si bien la dosis media utilizada fue de 3-4 inhalaciones por semana^{13,14}. En España la dosis máxima autorizada de BUDE-FOR en terapia MART es también de 12 inhalaciones diarias, aunque la ficha técnica indica que normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones²². Se desconocen los efectos acumulativos de los LABA a largo plazo cuando se utilizan con demasiada frecuencia⁶.

¿BUDE-FOR como rescate en todos los escalones?

NO. En pacientes de los escalones 3 a 5 (asma moderada y grave), GINA⁴ aclara que solo recomienda BUDE-FOR de rescate en pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento diario con BUDE-FOR u otro CI-FOR. No recomienda BUDE-FOR como rescate en pacientes que reciban como mantenimiento una combinación de CI con un LABA distinto a formoterol, por los problemas de seguridad que puede suponer la combinación de distintos LABA.

¿Se puede utilizar BUDE-FOR antes del ejercicio?

En pacientes con asma leve, un pequeño estudio²³ mostró que BUDE-FOR a demanda y antes del ejercicio tiene un beneficio similar en reducir la broncoconstricción al de CI diario y SABA a demanda y antes del ejercicio. Se requieren más estudios, si bien los datos sugieren que en pacientes con asma leve a los que se va a prescribir BUDE-FOR a demanda se podría utilizar también antes del ejercicio, en lugar de un SABA⁴.

¿Se puede utilizar la asociación BUDE-FOR para el tratamiento de las exacerbaciones de asma que requieren atención médica?

NO. La asociación BUDE-FOR no ha sido estudiada para el tratamiento de las exacerbaciones de asma y no debe utilizarse con este fin. Ni GINA⁴ ni las demás guías de referencia^{2,19,20} contemplan este uso actualmente.

¿Cómo escalar y desescalar el tratamiento con la asociación BUDE-FOR a demanda?

En pacientes bien controlados con CI diarios en el escalón 2, GINA⁴ contempla el uso de BUDE-FOR a demanda en monoterapia como opción de desescalamiento. Esta opción debería tener en cuenta todas las consideraciones expuestas en el apartado de "lugar en terapéutica", antes de recomendarse de forma generalizada, para seleccionar qué pacientes son o no candidatos a este cambio.

En pacientes tratados con un tratamiento de mantenimiento con CI-LABA, ningún estudio ha evaluado bajar de escalón a CI-FOR a demanda⁵. Las opciones de bajar de escalón, dependiendo de la dosis de CI, incluyen disminuir la dosis de CI⁵ o pasar a monoterapia de CI¹

En pacientes en tratamiento con BUDE-FOR a demanda, tampoco se ha estudiado cuál es la mejor opción de escalar el tratamiento⁵.

CORTICOIDE INHALADO CON CADA TOMA DE SABA EN NIÑOS DE 6-11 AÑOS: LUGAR EN TERAPÉUTICA

- La evidencia que apoya esta pauta¹⁷ es indirecta e insuficiente, y sus resultados son peores que los de CI mantenimiento, tanto en la prevención de exacerbaciones como en el control de síntomas. El ensayo más reciente¹⁸ es poco aplicable en nuestro contexto sanitario.
- Tiene la desventaja de utilizar dos inhaladores diferentes para el rescate³. En nuestro medio, existe una única presentación con BECLO-SABA (autorizada a partir de los 5 años).
- Esta indicación no está aprobada en ficha técnica.
- En nuestro medio, la organización de la atención sanitaria y las condiciones de financiación de los tratamientos permiten continuar con la estrategia actual de tratamiento escalonado, reforzando la educación y el seguimiento regular, más que ofrecer modalidades de tratamiento poco evaluadas. En la CAE, entre los niños de 6-11 años con asma que reciben algún tratamiento, el 41,6% recibe solo SABA (escalón 1), y el 46,5% CI a dosis bajas con o sin SABA (escalón 2). En estos últimos, la mala adherencia a CI (< 40%) según el registro de dispensaciones de Presbide (tabla 4) es menos frecuente que en adultos y adolescentes.

“ En niños de 6-11 años con asma leve la evidencia en que se basan las nuevas recomendaciones no justifica el cambio en el tratamiento actual. ”

DATOS DE PRESCRIPCIÓN EN ASMA LEVE EN LA CAE

- En la CAE el 6% de las personas mayores de 12 años tiene un diagnóstico de asma en la historia clínica, aunque solo el 55,5% de ellos tiene algún tratamiento activo para el asma (grupo R03). En niños de 6-11 años, el 14,1% tiene un diagnóstico de asma y el 53,8% de ellos tiene actualmente algún tratamiento activo.
- Entre las personas tratadas, existen diferencias notables entre adultos, adolescentes y niños en el % de pacientes que se situan en los distintos escalones.
- Alrededor de un tercio de los pacientes no tiene una prescripción activa de SABA y alrededor del 20% tiene 3 o más dispensaciones anuales de SABA. Las dispensaciones de más de 12 envases anuales son muy infrecuentes.
- En el escalón 2, la adherencia al CI es muy baja en adolescentes y adultos. Solo un 20% presenta una adherencia óptima (superior al 80%).
- Actualmente el 35,9% de los adultos con diagnóstico y tratamiento incluyen BUDE-FOR en su tratamiento, siendo BUDE-FOR en monoterapia (sin SABA) un tercio de éstos (posiblemente modalidad MART).

Tabla 4. Datos de prescripción en asma en la CAE

	Adultos		Adolescentes 12-18 años		6-11 años	
	N°	%	N°	%	N°	%
Pacientes con Dx Asma (% sobre franja edad)	134.441	7,1%	23.217	15,0%	18.846	14,1%
Pacientes con Dx Asma y tratamiento (grupo R03)	86.319	64,2%	10.866	46,8%	10.133	53,8%
Entre pacientes con Dx asma y tratamiento R03						
– Solo con SABA (≈escalón 1)	16.809	19,5%	5.079	46,7%	4.242	41,9%
– Con CI con/sin SABA (≈escalón 2)	6.792	7,9%	2.964	27,3%	4.711	46,5%
Prescripciones SABA en pacientes ≈ escalón 1 o 2						
– SIN dispensación en un año	7.043	31,7%	2.449	34,1%	2.361	28,5%
– SABA 1-2 env/dispens./año	10.436	47,0%	3.399	47,3%	4.221	51,0%
– SABA >=3 env dispens./ año	4.719	21,3%	1.335	18,6%	1.690	20,4%
– SABA >=13 env dispens./ año	195	0,9%	49	0,7%	10	0,1%
Prescripciones crónicas CI en pacientes ≈ escalón 2 #						
– Adherencia 0 o menor de 40%	2.488	46,1%	1.468	52,6%	1.701	36,5%
– Adherencia entre 40% y 80%	1.603	29,7%	874	31,3%	1.834	39,3%
– Adherencia >= 80%	1.305	24,2%	448	16,1%	1.131	24,2%
– Pacientes con BUDE-FOR	30.988	35,9%	1.744	16,1%	236	2,3%
– BUDE-FOR monoterapia	10.010	11,6%	381	3,5%	36	0,4%

Dx: diagnóstico. Adherencia (según dispensaciones eRezeta).

SABA: beta-agonista de corta duración. CI: corticoide inhalado. R03: fármacos inhalatorios para asma y EPOC.

Fuente: Dirección de Asistencia Sanitaria - Osakidetza (datos de abril 2020).

Los datos de "adherencia" se miden en dispensaciones de las prescripciones crónicas durante los últimos 8 meses.

REFLEXIONES

Las nuevas recomendaciones de GINA buscan dar respuesta a la infravaloración por parte de pacientes y profesionales del riesgo de exacerbaciones severas en asma definida como "leve", así como al exceso de confianza en el uso de SABA y a la infrautilización de CI^B. La respuesta a estos retos debe incluir un seguimiento clínico regular (con consulta programada), educación en el autocontrol (con planes de acción personalizados supervisados por profesionales sanitarios), medidas para evitar los desencadenantes y tratamiento farmacológico¹. Parte de los adultos y adolescentes de nuestro contexto podrían beneficiarse del tratamiento CI-FOR a demanda.

No obstante, focalizar el manejo del asma leve en el tratamiento farmacológico a demanda podría tener consecuencias no deseadas como restar importancia a la educación de los pacientes y al seguimiento clínico y fomentar la idea errónea de que el asma es una enfermedad cuyo tratamiento es solo sintomático.

En pacientes que podrían beneficiarse de esta nueva modalidad de tratamiento, la educación y el seguimiento regular son componentes imprescindibles y la toma de decisiones debe ser compartida.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Maite Callén Blecua (Pediatría, Centro de Salud de Bidebieta, OSI Donostialdea), Javier Korta Murua (Neumología pediátrica, Hospital Universitario Donostia, OSI Donostialdea) y Jesús Camino Buey (Neumología, Hospital de San Eloy, OSI Barakaldo-Sestao) la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos que apoyan las recomendaciones de GINA en asma leve

Ensayo	Pacientes	Intervención/ variable principal	Resultados
SYGMA 1 ¹³ Doble ciego, fase III 52 semanas	N=3849, > 12 años, escalón 2, mal control con SABA solo (44,5%) o buen control con dosis bajas de CI (55,5%), 19,7% con crisis severa de asma en el año previo.	<ul style="list-style-type: none"> - BUDE-FOR a demanda (+ placebo 2 veces/día) - BUDE mantenimiento* (+ terbutalina a demanda) - Terbutalina a demanda (+ placebo 2 veces/día) Control de asma (% de semanas con asma bien controlada)	<p><i>Control de asma:</i> BUDE mantenimiento (44,4%) superior a terbutalina (31,1%) y a BUDE-FOR a demanda (34,4%)</p> <p><i>Tasa anualizada de exacerbaciones severas (a):</i> BUDE-FOR a demanda (0,07) mejor que terbutalina (0,20) y no inferior a BUDE mantenimiento (0,09).</p> <p><i>FEV₁:</i> BUDE-FOR a demanda inferior a BUDE mantenimiento, -23,1 ml (-41,9 a -4,2).</p> <p><i>Dosis diaria mediana de CI:</i> BUDE-FOR demanda 57 mcg, BUDE mantenimiento 340 mcg</p> <p><i>Adherencia al tratamiento:</i> BUDE mantenimiento 78,9%</p>
SYGMA 2 ¹⁴ doble ciego, fase III 52 semanas	N=4215, > 12 años, escalón 2, mal control con SABA solo (46,3%) o buen control con dosis bajas de CI (53,7%), 22% con crisis severa en el año previo.	<ul style="list-style-type: none"> - BUDE-FOR a demanda (+ placebo 2 veces/día) - BUDE mantenimiento* (+ terbutalina a demanda) Tasa anual de exacerbaciones severas (a). Límite superior del IC para no inferioridad: 1,2	<p><i>Tasa anualizada de exacerbaciones severas (a):</i> BUDE-FOR a demanda (0,11) no inferior a BUDE mantenimiento (0,12)</p> <p>HR 0,96 (límite superior del intervalo de confianza de 1,16).</p> <p><i>Control de asma (escala ACQ-5):</i> BUDE-FOR a demanda inferior a BUDE mantenimiento, diferencia 0,11 unidades (IC95%: 0,07- 0,15).</p> <p><i>FEV₁, pre y post broncodilatación:</i> BUDE-FOR a demanda inferior a BUDE mantenimiento, -32,6 ml (-53,7 a -11,4) y -23,1 ml (-41,9 a -4,2)</p> <p><i>Dosis diaria mediana de CI:</i> BUDE-FOR demanda 66 mcg, BUDE mantenimiento 367 mcg.</p> <p><i>Adherencia al tratamiento:</i> BUDE mantenimiento: 62,8%.</p>
PRACTICAL ¹⁵ abierto 52 semanas	N=885, 18-75 años, asma leve o moderada (escalones 2 o 3): mal control con SABA solo (30%) o pacientes con dosis de BUDE ≤ 800 mcg/día (70%) (buen control, parcial, mal control con mala técnica o baja adherencia), 12% con crisis en el año previo.	<ul style="list-style-type: none"> - BUDE-FOR a demanda - BUDE mantenimiento (+ terbutalina a demanda) Entrega de plan de acción a todos los participantes Tasa anualizada de exacerbaciones severas (a)	<p><i>Tasa anualizada de exacerbaciones severas (a):</i> BUDE-FOR a demanda (0,119) mejor que BUDE mantenimiento (0,172), RR 0,69 (0,48-1,00, p=0,049).</p> <p><i>Control de asma (escala ACQ-5):</i> sin diferencias</p> <p><i>FEV₁:</i> sin diferencias</p> <p><i>Adherencia al tratamiento de mantenimiento:</i> 76%</p>
START Novel ¹⁶ abierto 52 semanas	N=668, 18-75 años, asma leve tratados con SABA solo: <ul style="list-style-type: none"> - uso de SABA al menos 2 veces en las 4 semanas previas, pero menos de 2 veces al día y sin exacerbación severa en el año previo o - uso de SABA < 2 veces al día en las 4 semanas previas y con exacerbación severa en el año previo 	<ul style="list-style-type: none"> - BUDE/FOR a demanda - BUDE mantenimiento (+salbutamol a demanda) - Salbutamol (a demanda) Tasa anualizada de exacerbaciones (b)	<p><i>Tasa anualizada de exacerbaciones (b):</i> BUDE-FOR a demanda (0,195) mejor que salbutamol a demanda (0,4) y similar a BUDE mantenimiento (0,175).</p> <p><i>Exacerbaciones severas (a),</i> BUDE-FOR a demanda (N=9) mejor que BUDE mantenimiento (N=21), 0,44 (IC95%:0,2-0,96) y salbutamol (N=23, 0,40 (IC95%:0,18-0,86).</p> <p><i>Control de asma (escala ACQ-5):</i> BUDE-FOR a demanda menor que salbutamol a demanda, -0,15 (IC95%:-0,24 a -0,06) y mayor que en BUDE mantenimiento 0,14 (IC95%:0,05 a 0,23)</p> <p><i>FEV₁:</i> sin diferencias significativas entre grupos</p> <p><i>Adherencia al tratamiento:</i> BUDE mantenimiento: 56%</p>

Ensayo	Pacientes	Intervención/ variable principal	Resultados
TREXA ¹⁷ doble ciego, 44 semanas	N= 288 niños 6-18 años con asma leve persistente según definición NAEPP, bien controlados	<ul style="list-style-type: none"> - Combinado (BECLO/12h + BECLO-SABA a demanda - BECLO mantenimiento (BECLO/12 h + Placebo/SABA a demanda) - BECLO-SABA a demanda: (Placebo/12 h + BECLO-SABA a demanda - SABA: (Placebo/12 h + Placebo/SABA a demanda) Tiempo hasta primera exacerbación que requiere corticoide oral	% Pacientes con exacerbación que requiere corticoide oral SABA (49%, IC 95% 37-61): BECLO mantenimiento (28%, 18-40, p=0,03) fue superior BECLO combinado (31%, 21-43, p=0,07) y BECLO-SABA a demanda (35%, 24-47%, p=0,07), las diferencias no alcanzaron significación estadística <i>Crecimiento lineal</i> en comparación con SABA solo: -1,1 cm (SD 0,3) menor en los grupos BECLO combinado y BECLO mantenimiento (p<0,0001), sin diferencias en el grupo BECLO-SABA a demanda (p=0,21)
Sumino ¹⁸ abierto, 12 meses	N=206 niños afroamericanos 6-17 años con asma leve persistente según NAEPP, bien controlados con tratamiento de mantenimiento (dosis bajas de CI, dosis bajas de CI+LABA o antileucotrienos).	<ul style="list-style-type: none"> - BECLO mantenimiento (40 mcg/12 h entre 6-11 años y 80 mcg/12 h entre 12 y 17 años) +SABA a demanda - BECLO a demanda (2 pulsaciones de 40 mcg) con cada toma de SABA Se entrega plan de acción a ambos grupos Control de asma según ACT (asthma control test) y ACTc (children)	<i>Control de asma:</i> BECLO con cada toma de SABA equivalente a BECLO mantenimiento en el control de asma: ACT -0.88 (-2,19 a 0,42) y cACT -0.73 (-2.09 a 0.62) <ul style="list-style-type: none"> - <i>Proporción de pacientes con una o más exacerbaciones:</i> BECLO mantenimiento 23% BECLO a demanda 19%, p=0,62 - <i>Cambio en FEV₁ pre-broncodilatador:</i> disminución del 3,44% BECLO mantenimiento y del 5,54% BECLO a demanda, NS - <i>Dosis mensual media de CI:</i> BECLO mantenimiento 1961 mcg, BECLO a demanda 526 mcg, p<0,0001

CI: corticoide inhalado. CO: corticoide oral. SABA: beta-agonistas de corta duración.

* Dosis BUDE mantenimiento: 200 mcg dos veces al día

IC: intervalo confianza. FEV₁: volumen máximo de aire espirado en el primer segundo.

(a) ≥3 días de corticoide sistémico o ingreso hospitalario o visita a urgencias con uso de CO

(b) Consulta urgente a atención primaria/urgencias, hospitalización, uso de CO, uso de SABA o de BUDE/FOR a demanda 8 o más veces.

BIBLIOGRAFÍA

- Asma en la edad adulta y adolescencia INFAC. 2017;25(9):66-76. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/ad-juntos/INFAC_Vol%2025_n8_asma_adolescentes_y_adultos.pdf
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. .2019: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>.
- Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, Saini B, Ali IAH, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res.* 2019;20(1):183-183.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020: <http://www.ginasthma.org/>.
- Beauchesne M, Lemiere C. Global Initiative for Asthma report: How will new recommendations affect practice in Canada? *CMAJ.* 2020;192:E456-458.
- Christopher H Fanta. Treatment of intermittent and mild persistent asthma in adolescents and adults. In: UpToDate® Post TW, ed. *UpToDate* 2019.
- Domingo C, Rello J, Sogo A. As-needed ICS-LABA in Mild Asthma: What Does the Evidence Say? *Drugs.* 2019;79(16):1729-1737.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

8. Irusen EM. The Global Initiative for Asthma 2019 recommendation for mild asthma - A critique. *S Afr Fam Pract.* 2020;62(1):e1-e4.
9. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007;62(6):591-604.
10. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1901046.
11. Christopher Liciskai CLY, Catherine Lemiere, Francine M. Ducharme, M. Diane Loughheed, Dhenuka Radhakrishnan, et al. Are the 2019 Global Initiative for Asthma (GINA) strategy recommendations applicable to the Canadian context? *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine.* DOI:10.1080/24745332.2019.1679553. 2019.
12. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017;18(1):12-12.
13. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865-1876.
14. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877-1887.
15. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919-928.
16. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020-2030.
17. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-657.
18. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):176-185.
19. National Asthma Education Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>.
20. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma. 2020 En: <https://www.gemasma.com>.
21. Lazarus SC. On-Demand versus Maintenance Inhaled Treatment in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1940-1942.
22. Fichas técnicas. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
23. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax.* 2014;69(2):130-136.

Fecha de revisión bibliográfica: marzo 2020

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Fátima Baranda, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

