

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





CAPÍTULO 12

Estrategias terapéuticas para alcanzar el control de nuestros pacientes

Gerardo Pérez Chica

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

El asma no es una enfermedad actualmente curable. Pero los avances terapéuticos en los últimos años permiten aspirar al control de sus manifestaciones como meta habitualmente alcanzable. El concepto de control refleja la adecuación del tratamiento y se ha definido en las diversas guías nacionales e internacionales

Para mayor complicación, la dependencia de los elementos que componen la definición del control respecto a la gravedad del asma genera confusión e incertidumbre. La gravedad es una característica categórica de la enfermedad y debe determinarse idealmente a priori del tratamiento, lo que pocas veces es factible en pacientes adultos. El control es un juicio a posteriori del tratamiento y sus metas se fijan tras considerar la gravedad del proceso, tras la valoración de un conjunto de elementos: síntomas, exacerbaciones, atención de urgencia, uso de medicación broncodilatadora para alivio, alteración de la actividad diaria, un indicador de la función pulmonar (el flujo espiratorio máximo [FEM]) y ausencia de, o mínimos, efectos adversos del tratamiento. Es, pues, una definición operativa, de cuantificación y objetivación limitadas, indefectiblemente relacionada con la gravedad basal del propio proceso.

La inmensa mayoría de datos referidos al control del asma procede de ensayos clínicos controlados de fármacos y pautas de administración concretos, que se establecieron tras importantes estudios desarrollados y publicados en la década pasada. Los más destacados tuvieron como variables de resultado elementos de los que configuran el concepto de control.

A continuación se detallan las distintas opciones terapéuticas que se han desarrollado con un único objetivo: conseguir el control de la enfermedad.

2. Estrategia de control clínico del asma

Una de las opciones existentes es el manejo de la enfermedad evaluando de forma dinámica el control clínico de una manera estandarizada, proponiéndose para ello varias medidas. Una de ellas es la aplicación de cuestionarios. En los estudios en los que se ha comparado esta estrategia con otros métodos de control clínico del asma, se ha observado que el cuestionario discrimina más y tiene mejores propiedades evaluadoras, desarrollándose para ello numerosos cuestionarios para valorar el control del asma. El más breve es el test de los 30 segundos. Se compone de cinco preguntas acerca de los síntomas, el empleo de medicación de rescate, la limitación física y la pérdida de asistencia al trabajo o a la escuela. Si el paciente responde afirmativamente a cualquiera de ellas indica que su asma

no está bien controlada y que debería ponerse en contacto con su médico. Más complejo y usado ampliamente en los ensayos clínicos es el cuestionario de control de asma (ACQ) (ANEXO I), constituido por siete ítems. Cinco de ellos hacen referencia a los síntomas sufridos durante la última semana, uno interroga sobre empleo de medicación de rescate y el último evalúa la función pulmonar. Existen varias versiones simplificadas de este cuestionario y se ha demostrado que todas ellas aportan información similar a la del formato original. Posteriormente, se ha publicado el test de control del asma (ACT) (ANEXO II). Está constituido por cinco preguntas relativas a las cuatro últimas semanas. Tiene en cuenta los síntomas, la repercusión de la enfermedad, la utilización de medicación de rescate y la valoración del control por parte del paciente. Este cuestionario, al igual que los anteriores, ha franqueado las etapas de la validación científica. Además, tiene la ventaja de que puede emplearse rápidamente, es fácil de realizar y puede detectar cambios evolutivos y aceptables para el paciente y su médico. Aunque la correlación entre el ACT y el ACQ es buena, el ACT tiene más fuerza, porque se refiere a la evolución durante las últimas cuatro semanas, frente a una semana para el ACQ.

Como se ha podido comprobar, todos los cuestionarios descritos hacen referencia a los síntomas diurnos y nocturnos, al empleo de medicación de rescate y a la repercusión sobre las actividades de la vida diaria. Sólo el ACQ recoge la medida de la función pulmonar. Sin embargo, ninguno de estos cuestionarios valora apropiadamente las exacerbaciones, acontecimientos importantes en el control del asma.

3. Estrategia terapéutica en base a conseguir el Control Total

Esta estrategia se desarrolló a partir del estudio GOAL, el cuál tomaba el concepto de control «total» como variable principal y se preguntaba si era una meta alcanzable y evaluando una determinada opción terapéutica para lograrlo.

El estudio se realizó sobre 3 grupos de pacientes: asmáticos que no habían recibido tratamiento con GCI, asmáticos tratados con dosis equivalentes a 500 µg/día o menos de beclometasona, y asmáticos que recibían más de 500 µg/día de beclometasona o equivalente. Los enfermos se trataron con fluticasona inhalada (PF) sola o asociada a un agonista adrenérgico beta de acción larga, el salmeterol (S). El número total de pacientes que completaron el estudio fue de 2.890. Durante la primera fase (9 meses), o fase de escalada de dosis, el tratamiento fue incrementándose cada 12 semanas hasta alcanzar el control total del asma o alcanzar la dosis máxima del estudio: S 50/PF 500, 2 veces al día, o PF 500, 2 veces al día (según distribución aleatoria). El estudio distinguió como resultado entre el asma «bien controlada» y el

control «total», según la presencia o no de síntomas leves y el uso ocasional de un broncodilatador para alivio. Al final de los 12 meses de estudio, con la combinación de S-PF el 71% de los pacientes tenía su asma «bien controlada» y el 41% había alcanzado el control «total». Puesto que el tratamiento debía incrementarse a menos que se alcanzara el control «total», la dosis máxima de PF 1.000 µg/día la recibió el 68% (S-PF) y el 76% (PF), respectivamente, de los pacientes durante un período de 7-10 meses. Uno de los hallazgos más destacados del estudio GOAL es la demostración de que el control «total» es una meta alcanzable y que, en las condiciones controladas de un ensayo clínico, puede conseguirse un buen control del asma en la mayoría de los pacientes. El estudio, además, reafirma la superioridad de la adición GCI-LABA sobre el GCI solo, en concordancia con estudios anteriores. Apuntar que el estudio GOAL ha demostrado que el control más completo del asma es alcanzable. Otro dato relevante que ponía de manifiesto el estudio era el incumplimiento terapéutico, que según las estimaciones más optimistas afectaba al 30% de los pacientes y que es uno de los objetivos primordiales a abordar con todos los recursos disponibles.

4. Tratamiento de mantenimiento y rescate con dispositivo único – Terapia SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy).

El uso de un inhalador combinado que contenga budesónida/formoterol como terapia de mantenimiento y rescate (SMART, *Single Maintenance and Reliever Therapy*) se ha recomendado como un método mejorado del uso de corticoesteroides inhalados/agonistas beta de acción prolongada (GCI/LABA) inhalados. Los ensayos clínicos a doble ciego publicados muestran que la terapia SMART con budesónida/formoterol obtiene mejores resultados en el asma que la monoterapia con budesónida o que dosis más bajas de budesónida/formoterol administradas en pauta fija. Los intentos de comparar la terapia SMART budesónida/formoterol con dosis fijas de la combinación de GCI/LABA como terapia de mantenimiento utilizando otros compuestos presentan factores de confusión tales como la falta de mantenimiento del ciego y la inespecificidad de las estrategias de ajuste de la dosis.

Dado que las guías recomiendan un abordaje flexible acorde con la naturaleza cambiante del asma, evitando en lo posible periodos de tratamiento insuficiente o de sobre-tratamiento, se llevaron a cabo una serie de estudios con diseño abierto que comparaban ambas pautas (formoterol/budesonida a dosis fija vs dosis ajustables) y demostraron una importante reducción de la carga total de fármaco administrado así como de la tasa de exacerbaciones a favor de la pauta de tratamiento ajustable. Dicha estrategia propone una dosis de mantenimiento que controle los síntomas, cuadruplicar dicha dosis en cuanto aparecen los primeros síntomas de

empeoramiento clínico, mantenerla elevada un período de entre 7-14 días, para volver a reducir posteriormente hasta la dosis mínima eficaz de mantenimiento.

En la reciente revisión realizada por GINA se ha añadido a esta estrategia terapéutica la combinación Beclometasona extrafina/Formoterol.

5. Tratamiento mantenido buscando el control de la inflamación.

Otra de las opciones de manejo terapéutico se podría realizar valorando el tratamiento no sólo de los síntomas sino la inflamación subyacente. Son numerosos los estudios que han aportado evidencia a tal efecto, demostrando que si se titula la dosis del tratamiento esteroideo atendiendo a parámetros de inflamación, se reducen las exacerbaciones de la enfermedad. Este modelo de tratamiento es una apuesta por el ajuste del mismo según parámetros de hiperrespuesta bronquial (PC20) frente al manejo convencional marcado por las guías.

6. ¿Cuál de las estrategias terapéuticas existentes sería la más recomendable?

En la actualidad, con las pautas terapéuticas actuales, la mayor parte de los pacientes con asma debería alcanzar un buen control de la enfermedad. Sin embargo, aunque se ha conseguido en las últimas décadas conseguir un impacto positivo sobre la reducción del número de ingresos y la mortalidad por asma han disminuido, los resultados relativos al nivel de control, adherencia a tratamiento y calidad de vida están lejos de la situación óptima que sería esperable de acuerdo a la eficacia potencial de dichos tratamientos. Esta discrepancia puede deberse a diferentes factores, es compleja de analizar y puede ser secundaria a diversos motivos. Un mal control del asma puede estar causado por situaciones tan diversas como que el paciente no haya entendido como tomar la medicación, como funciona el dispositivo de inhalación u otros como que padezca una comorbilidad no tratada que empeore el asma o bien que sufra una forma de asma grave insensible a los glucocorticoides. Las diferentes guías internacionales/nacionales de manejo del asma recomiendan alcanzar el control de la enfermedad siguiendo una terapia escalonada. En cuanto a tomar la difícil elección de decidir cuál es la más idónea, parece razonable pensar que la mejor estrategia debería ser más adecuada en cada caso” o, dicho de otra manera, individualizada a cada tipo de asma y a cada paciente.

A modo de conclusión, una decisión terapéutica óptima y razonable deberá ser aquella que: consiga el control de la enfermedad (síntomas/inflamación), valore

riesgo-beneficio (control versus dosis GCI), pactando con el paciente aquella que mejor se adapte a sus necesidades y a su estilo de vida.

7. Bibliografía

- 1) AALBERS, R.(2004). «Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma», *Curr Med Res Opin* 20, pp. 225-240.
- 2) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2009). «Gema 2009. Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
- 3) BATEMAN, ED.(2004). «Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-844.
- 4) CISNEROS, C. (2007). «Tratamiento del asma: diferentes estrategias. ¿Cuál escoger?», *Rev Patol Respir* 10(4), pp. 207-208.
- 5) DE MIGUEL, J. (2007). «Control del asma. ¿Cómo lo medimos? », *Rev Patol Respir* 10(3), pp. 167-169.
- 6) FITZGERALD, JM. (2005). «The CONCEPT Trial: a 1 year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma», *Clin Ther* 27, pp.393-406.
- 7) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2014). « Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
- 8) GREEN, RH. (2002). «Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial», *Lancet* 360, pp. 1715-1721.
- 9) JUNIPER, EF. (1999). «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control », *Eur Respir J* 14, pp. 902-907.
- 10) KERSUL, A. (2010). «Control del asma. Posibles “piedras en el camino”», *Arch Bronconeumol* 46(Supl 6), pp.8-13.
- 11) LEBLANC, A. (2013). «Assessment of asthma control: clinical, functional and inflammatory aspects», *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 45 (3), pp. 90-96.
- 12) NATHAM, RA. (2004). « Development of the asthma control test: a survey for assesing asthma control», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp. 59-65.

- 13) RABE, KF.(2000). «Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study», Eur Resp J. 16, pp. 802-807.
- 14) SANCHIS, J. (2005). « Asma: el control como meta del tratamiento», Med Clin (Bar) 124(13), pp.497-498.
- 15) SMITH, AD. (2004). «Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests», Am J Respir Crit Care Med 169, pp.473-478.
- 16) SONT, JK. (1999). «Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyper responsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group », Am J Respir Crit Care Med 159, pp. 1043-1051.

ANEXO I: ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE (ACQ)

Fuente: JUNIPER, EF. (1999).

Circle the number of the response that best describes how you have been during the past week

- | | |
|--|--|
| 1. On average, during the past week, how often were you woken by your asthma during the night? | 0 Never
1 Hardly ever
2 A few minutes
3 Several times
4 Many times
5 A great many times
6 Unable to sleep because of asthma |
| 2. On average, during the past week, how bad were your asthma symptoms when you woke up in the morning? | 0 No symptoms
1 Very mild symptoms
2 Mild symptoms
3 Moderate symptoms
4 Quite severe symptoms
5 Severe symptoms
6 Very severe symptoms |
| 3. In general, during the past week, how limited were you in your activities because of your asthma? | 0 Not limited at all
1 Very slightly limited
2 Slightly limited
3 Moderately limited
4 Very limited
5 Extremely limited
6 Totally limited |
| 4. In general, during the past week, how much shortness of breath did you experience because of you asthma? | 0 None
1 A very little
2 A little
3 A moderate amount
4 Quite a lot
5 A great deal
6 A very great deal |
| 5. In general, during the past week, how much of the time did you wheeze ? | 0 Not at all
1 Hardly any of the time
2 A little of the time
3 A moderate amount of the time
4 A lot of the time
5 Most of the time
6 All the time |
| 6. On average, during the past week, how many puffs of short-acting bronchodilator (eg. Ventolin) have you used each day? | 0 None
1 1–2 puffs most days
2 3–4 puffs most days
3 5–8 puffs most days
4 9–12 puffs most days
5 13–16 puffs most days
6 More than 16 puffs most days |

To be completed by a member of the clinic staff

- | | |
|--|------------------|
| 7. FEV ₁ pre-bronchodilator: | 0 >95% predicted |
| FEV ₁ predicted | 1 95–90% |
| FEV ₁ % predicted | 2 89–80% |
| (Record actual values on the dotted lines | 3 79–70% |
| and score the FEV ₁ % predicted in the next | 4 69–60% |
| column) | 5 59–50% |
| | 6 <50% predicted |

ANEXO II: TEST DE CONTROL DEL ASMA (ACT)

Fuente: Traducido-modificado de NATHAM, RA. (2004).

Test de Control del Asma

Conozca su puntuación del asma



1. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿cuánto tiempo le ha impedido el **asma** completar sus actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar?

Siempre <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	A veces <input type="radio"/>	Pocas veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	--
2. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

Más de una vez al día <input type="radio"/>	Una vez al día <input type="radio"/>	De 3 a 6 veces por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces por semana <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--------------------------------------	---	--	-----------------------------	--
3. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de **asma** (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

4 noches o más por semana <input type="radio"/>	De 2 a 3 noches por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--	--	---------------------------------------	-----------------------------	--
4. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej., Salbutamol, Ventolin®, Terbasmin®)?

3 veces o más al día <input type="radio"/>	1 ó 2 veces al día <input type="radio"/>	2 ó 3 veces por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana o menos <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
--	--	--	--	-----------------------------	--
5. ¿Hasta qué punto diría que su **asma** ha estado controlada durante las **últimas 4 semanas** ?

Nada controlada <input type="radio"/>	Mal controlada <input type="radio"/>	Algo controlada <input type="radio"/>	Bien controlada <input type="radio"/>	Totalmente controlada <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---	--