

MIA 2021, Comprehensive Asthma Management Guidelines for Mexico

MIA 2021, Manejo Integral del Asma Lineamientos para México

Désiree Larenas-Linnemann,¹ Jorge Salas-Hernández,² Blanca E. Del Río-Navarro,³
Jorge A. Luna-Pech,⁴ Elsy Maureen Navarrete-Rodríguez,³ Laura Gochicoa,²
María del Carmen Cano-Salas,² Ulises Noel García-Ramírez,⁵
Erika del Carmen López-Estrada,² José Antonio Ortega-Martell,⁶ Ambrosio Aguilar-Aranda,⁷
Sergio Caretta-Barradas,⁸ Martín Bedolla-Barajas,⁹ Robert Camargo,¹⁰
Francisco J. Cuevas-Schacht,¹¹ Margarita Fernández-Vega,² Carlos García-Bolaños,¹²
Claudia Garrido-Galindo,² Alejandro Jiménez-Chobillón,² Carlos Juárez-Ortiz,¹³
María del Carmen Larios-García,¹⁴ Héctor León-Molina,¹⁵ Alejandra Macías-Weinmann,¹⁶
Eric Martínez-Infante,¹⁷ Norma E. Martínez-Jiménez,¹⁸ Rocío Esmeralda Mateos-Martínez,¹⁹
Jaime Mellado-Ábrego,²⁰ Víctor Manuel Mendoza-Romero,² Carol Vivian Moncayo-Coello,²⁰
Sergio Monraz-Pérez,² Gabriel Montes,²¹ Francisco Ignacio Ortiz-Aldana,²²
Carlos Lenin Pliego-Reyes,²³ Adela Reyes,¹⁰ Irasema Rodríguez-Godínez,¹³
Héctor Hernán Ruiz-Gutiérrez,⁷ Andrés Sánchez-González,²⁴ César F. Segovia-Montero,²⁵
Saraí del Carmen Toral-Freyre,² Jorge Vázquez-García²⁶



Correspondencia:

Désiree Larenas-Linnemann.
marlar1@prodigy.net.mx

Recibido: 2021-02-23

Aceptado: 2021-05-20

DOI: 10.29262/ram.v68i5.880

¹Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

³Hospital Infantil de México Federico Gómez, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

⁴Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Disciplinas Filosófico, Metodológico e Instrumentales, Jalisco, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Guanajuato, México

⁶Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Facultad de Medicina, Departamento de Inmunología, Hidalgo, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Pediatría, Jalisco, México

⁸Centro de Enfermedades Respiratorias, Estado de México, México

⁹Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Jalisco, México

¹⁰Secretaría de Salud, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, Ciudad de México, México

¹¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax, Ciudad de México, México

¹²Consulta privada, Ciudad de México, México

¹³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México

¹⁴Hospital Materno Infantil de Irapuato, Servicio de Pediatría, Guanajuato, México

¹⁵Aerosol Medical Systems, Ciudad de México, México

Este artículo debe citarse como:

Larenas-Linneman D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68 Supl 1:s1-s122



¹⁶Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo León, México

¹⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 1, Dr. Demetrio Mayoral Pardo, Servicio de Alergia, Oaxaca, México

¹⁸Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional 1 de Octubre, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

¹⁹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Pediatría, Morelos, México

²⁰Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

²¹Asociación Nacional de Médicos Generales y Familiares A. C., Ciudad de México, México

²²Alergo Asma de México, Guanajuato, México

²³Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Medicina Interna, Ciudad de México, México

²⁴Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Hospital Regional Tlalnepantla, Departamento de Otorrinolaringología, Estado de México, México

²⁵Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Servicio de Pediatría, Campeche, México

²⁶Centro Especializado en Atención de Diabetes y Obesidad, Ciudad de México, México

ORCID

Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Jorge Salas-Hernández, 0000-0002-2050-5626; Blanca E. Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Jorge A. Luna-Pech, 0000-0001-6278-964X; Ely Maureen Navarrete-Rodríguez, 0000-0002-6912-6117; Laura Gochicoa, 0000-0003-3009-5867; María del Carmen Cano-Salas, 0000-0003-3954-1368; Ulises Noel García-Ramírez, 0000-0002-2622-1536; Erika del Carmen López-Estrada, 0000-0003-4542-5224; José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X; Ambrosio Aguilar-Aranda, 0000-0003-1223-1167; Sergio Caretta-Barradas, 0000-0002-3634-1080; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Robert Camargo, 0000-0003-1462-5872; Francisco J. Cuevas-Schacht, 0000-0002-1674-4042; Margarita Fernández-Vega, 0000-0003-3761-6135; Carlos García-Bolaños, 0000-0003-0932-4709; Claudia Garrido-Galindo, 0000-0002-0354-1713; Alejandro Jiménez-Chobillón, 0000-0001-6995-9453; Carlos Juárez-Ortiz, 0000-0003-1646-7556; María del Carmen Larios-García, 0000-0002-9201-8288; Héctor León-Molina, 0000-0002-6462-9671; Alejandra Macías-Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Eric Martínez-Infante, 0000-0002-4543-0755; Norma E. Martínez-Jiménez, 0000-0003-0760-3982; Rocío Esmeralda Mateos-Martínez, 0000-0003-3218-4775; Jaime Mellado-Ábrego, 0000-0002-9587-7942; Víctor Manuel Mendoza-Romero, 0000-0003-3680-1910; Carol Vivian Moncayo-Coello, 0000-0001-7517-3991; Sergio Monraz-Pérez, 0000-0001-7372-9802; Gabriel Montes, 0000-0002-8178-573X; Francisco Ignacio Ortiz-Aldana, 0000-0003-2714-9166; Carlos Lenin Pliego-Reyes, 0000-0002-6009-6396; Adela Reyes, 0000-0001-5777-454X; Irasema Rodríguez-Godínez, 0000-0001-6622-5008; Héctor Hernán Ruiz-Gutiérrez, 0000-0001-9083-3222; Andrés Sánchez-González, 0000-0003-4255-8945; César F. Segovia-Montero, 0000-0002-0115-2757; Saraí del Carmen Toral-Freyre, 0000-0003-1023-9405; Jorge Vázquez-García, 0000-0001-6732-9925

Conflicto de interés

Désirée Larenas Linnemann recibe apoyo para ponencias y asesoría por parte de Allakos, Amstrong, AstraZeneca, DBV Technologies, Grunenthal, GSK, Mylan, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, Siegfried, UCB, Alakos, Gossamer; o becas para Investigación de Sanofi, Astrazeneca, Novartis, Circassia, UCB, GSK, TEVA, Purina Institute. La anterior condición no influyó en este manuscrito. Alejandra Macías Weinmann recibe apoyo para ponencias de Sanofi, Chiesi y Circassia. Ningún otro coautor declaró tener conflictos de interés.

Financiamiento

Para el desarrollo de MIA se recibió una beca sin restricciones de AstraZeneca, Glaxo-Smith-Kline, Novartis y Sanofi, que no tuvo injerencia en el contenido de la guía.

Agradecimientos

Justo reconocimiento al gran grupo de trabajo que conforma MIA, por los más de 12 meses de trabajo en medio de la mayor emergencia sanitaria de México y el mundo, que no limitó el compromiso de quienes presentan esta guía a la comunidad médica. Así como a Mario Rodríguez, de Ibero American Agency for Development and Assessment of Health Technologies, para su asesoría y apoyo en el aspecto metodológico.

Abstract

Background: Asthma continues to be one of the most frequent chronic respiratory diseases in our country. New methods for diagnosis and treatment have been described; accordingly, the international guidelines were renewed.

Objective: To create a national platform for the development of updated guidelines, solidly based on evidence: Comprehensive Asthma Management (Spanish acronym: MIA).

Methods: MIA uses the ADAPTE method. The MIA development group consists of experts in pulmonology-allergology-methodology and representatives of 13 institutions and societies of specialties that manage asthma. The international reference guidelines (selected with AGREE-II): GINA 2020, GEMA 5.0, BTS/SIGN 2019 and ATS/ERS consensus document 2014-2019 on severe asthma. MIA covers suspected asthma, diagnosis, treatment, and special groups. Key clinical questions were formulated on treatment steps 1-3, biomarkers and severe asthma.

Results: Based on evidence, safety, cost and local reality, the core group developed responses. Through a Delphi process the broad MIA development group suggested adjustments until consensus was reached.

Conclusion: A document was generated with multiple figures and algorithms, solidly based on evidence about asthma management, adjusted for Mexico with a broad base among different societies that participated in its development. It does not include guidelines for acute asthma.

Key words: Asthma; Clinical practice guideline; Biomarker; Biological treatment

Resumen

Antecedentes: El asma sigue siendo una patología respiratoria crónica frecuente en México. Se han descrito nuevos métodos para el diagnóstico y tratamiento conforme se renuevan las guías internacionales.

Objetivo: Crear la plataforma nacional Manejo Integral del Asma (MIA), para el desarrollo de lineamientos actualizados con base en evidencia.

Métodos: Se utilizó el método ADAPTE. El grupo de desarrollo de MIA estuvo integrado por expertos en neumología, alergología y metodología y representantes de 13 instituciones y sociedades de especialidades que manejan asma. Las guías internacionales de referencia (seleccionadas con AGREE-II) fueron GINA 2020, GEMA 5.0, BTS/SIGN 2019 y consenso ATS/ERS 2014-2019. En MIA se aborda sospecha de asma, diagnóstico, tratamiento y grupos especiales. Se formularon preguntas clínicas clave sobre tratamiento en los pasos 1 a 3, biomarcadores y asma grave.

Resultados: Con base en evidencia, seguridad, costo y realidad local, el grupo nuclear desarrolló respuestas. Mediante proceso Delphi, el grupo amplio de desarrollo sugirió ajustes hasta que se logró el consenso.

Conclusión: El documento generado contiene múltiples figuras y algoritmos, está sólidamente basado en evidencia acerca del manejo del asma y fue ajustado para México con participación de diferentes sociedades para su desarrollo; no se incluyeron lineamientos para la crisis asmática.

Palabras clave: Asma; Guía de práctica clínica; Biomarcador; Tratamiento biológico

Abreviaturas y siglas

ACQ , Cuestionario de Control de Asma	ERS , European Respiratory Society
ACT , Asthma Control Test (prueba de control del asma)	FDA , Food and Drug Administration
AGREE-II , Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica	FeNO , fracción exhalada de óxido nítrico
AINE , antiinflamatorio no esteroideo	GDL-nuclear , grupo nuclear del desarrollo de los lineamientos
Anti-IgE , anticuerpo monoclonal contra IgE	GEMA , Guía Española para el Manejo del Asma
Anti-IL-4/IL-13 , anticuerpo monoclonal contra IL-4 e IL-13	GINA , Global Initiative for Asthma
Anti-IL-5 , anticuerpo monoclonal contra IL5	GUIMA , Guía Mexicana del Asma
Anti-IL-5/IL-5Rα , anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL5	GUIMIT , Guía Mexicana de Inmunoterapia
API , Índice Predictivo del Asma	Ig , inmunoglobulina
AQLQ , Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma	IgE , inmunoglobulina E
ARIA , Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	IL , interleucina
ATS , American Thoracic Society	ITA , inmunoterapia con alérgenos
BTS/SIGN , Guía Británica del Asma de la British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network	ITSC , inmunoterapia subcutánea
CEIN , corticosteroides intranasales	ITSL , inmunoterapia sublingual
CENETEC , Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	LABA , β 2-agonista de acción prolongada
CSI(A) , corticosteroide inhalado en dosis alta	LAMA , antagonista muscarínico de acción prolongada
CSI(B) , corticosteroide inhalado en dosis baja	MART , tratamiento de rescate y mantenimiento
CSI(M) , corticosteroide inhalado en dosis media	MIA , Manejo Integral del Asma
CSO , corticosteroide oral	miniAQLQ , Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma versión reducida
CVF , capacidad vital forzada	PN , poliposis nasosinusal
EA , efectos adversos	ppb , partes por billón
EPOC , enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RA , rinitis alérgica
EREA , enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina	RGE , reflujo gastroesofágico
	RS , rinosinusitis
	SABA , β 2-agonista de acción corta
	T2 , tipo 2/asma eosinofílica
	VEF₁ , volumen espiratorio forzado en el primer segundo

1. Introducción

El asma, como enfermedad respiratoria crónica de gran prevalencia en todo el mundo,¹ siempre representa un tema de interés en la salud pública.² El nuevo conocimiento se genera constantemente y se tiene la imperiosa necesidad de su aplicación, que permita protocolos de diagnóstico generales acordes a cada caso y sistemas de clasificación de conocimiento sobre las interacciones de otras enfermedades con el asma, medicamentos y esquemas de tratamiento seguros, eficaces y prácticos; así como programas de educación continua de personal de salud, enfermos y sus cuidadores acerca del impacto del asma en la mortalidad, economía y sociedad en general.

Desde hace varios años, se ha logrado conjuntar el esfuerzo profesional y académico de las y los especialistas más relevantes en el manejo de esta enfermedad en México, con el objetivo de analizar el estado actual del conocimiento del asma, las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento más importantes y diseñar la mejor posible

guía mexicana con la meta de una aplicación fácil y difusión amplia. En las últimas tres décadas, se han evaluado detalladamente guías realizadas en todo el orbe;³ sin duda, los documentos que se han generado han sido útiles para el personal de salud, pacientes y jóvenes universitarios en formación. Toda la información tiene una vigencia y obliga a los expertos a mantener la guía al día. De esta forma nació MIA 2021, Manejo Integral del Asma, con la incorporación de más expertos y la renovación de conceptos, así como con la misma rigurosa metodología de análisis de la información, la intensa y cuidadosa discusión de cada uno de los temas que se aborda y, finalmente, con un texto de gran aplicación clínica.

2. Objetivo de MIA

El objetivo de MIA es presentar lineamientos actualizados y consensuados entre una amplia gama de médicos de primer contacto y especialistas acerca del abordaje, diagnóstico y tratamiento del asma en México. Los usuarios serán médicos, tanto de primer contacto como especialistas, que tratan a pacientes con asma. MIA 2021 se enfoca en pacientes adultos y pediátricos, atendidos en cualquiera de los tres niveles de salud pública, incluidas las clínicas especializadas en asma grave. Abarca desde la fisiopatogenia, la sospecha del asma, el diagnóstico clínico, el diagnóstico detallado como la endotipificación mediante biomarcadores de asma, hasta el tratamiento. Respecto a este último, MIA se enfoca tanto en el manejo de mantenimiento o control como en el tratamiento de rescate. Se aborda desde el asma leve, con síntomas esporádicos, hasta el asma grave; también se considera el manejo de la crisis asmática, el cual será abordado en un documento posterior.

MIA se desarrolló en un intento de optimizar y homologar el manejo de los pacientes con asma en México, para perfeccionar el control de su enfermedad y reducir las crisis, al igual que los efectos adversos (EA) de la medicación y así mejorar la calidad de vida del paciente, al mismo tiempo que se reduce el riesgo futuro.

3. Metodología de MIA

MIA 2021 se desarrolló con el método ADAPTE, que establece la metodología para la adaptación local de guías internacionales de alta calidad, que sirven de guías de referencia. Con el grupo nuclear del desarrollo de los lineamientos para MIA (GDL-nuclear) se definieron las tres áreas de mayor controversia y renovación en el manejo del asma actual. Solo en estas tres áreas se formularon preguntas clínicas clave que se discutieron con el grupo amplio del desarrollo de la guía, mientras que el resto del documento se basó en los textos de las guías de referencia.

Con esta misma metodología, a inicios de 2020 se desarrolló la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Asma en Edad Pediátrica, del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), de la Secretaría de Salud México.⁴ La guía CENETEC también forma parte de la base de información en la que se sustenta MIA; sin embargo, esta —como su nombre indica— se amplió para abarcar no solo el tratamiento sino todo el manejo integral del asma, tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta para los tres niveles de salud pública. A continuación, se revisa cada uno de los pasos en su desarrollo con mayor detalle. MIA se actualizará en un lapso no menor a tres años y no mayor a cinco años.

3.1. Integrantes del grupo de desarrollo de los lineamientos MIA 2021

Para el desarrollo de MIA 2021, en la primera etapa se formó el GDL-nuclear con médicos neumólogos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y alergólogos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y del Colegio Mexicano de Pediatras Especializados en Inmunología y Alergia, todos especialistas en el manejo de asma y, además, con amplia experiencia en la metodología del desarrollo de guías. Asimismo, el grupo nuclear contó con el apoyo de metodólogos de Ada2ht. Se invitó a las sociedades médicas nacionales de atención primaria y de especialidades que atienden pacientes con asma; mediante sus presidentes se asignaron dos o tres miembros de cada sociedad para formar parte del grupo amplio de desarrollo de los lineamientos, iniciando su labor en la segunda etapa del desarrollo de MIA. El grupo de desarrollo de MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México, se formó con la cooperación de 13 sociedades nacionales, las cuales avalan el documento (cuadro 1).

3.2. Elaboración del contenido de MIA

MIA 2021 se desarrolló transculturizando para México las mejores guías a nivel internacional, siguiendo el método ADAPTE. Con la herramienta AGREE-II se determinaron cuáles fueron las mejores guías internacionales. Con base en la calidad de las guías y su eventual adaptabilidad para México, se seleccionaron como referencia la Guía Británica del Asma de la British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) 2019,⁵ Global Initiative for Asthma (GINA) 2020⁶ y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.0.⁷ Para el capítulo de asma grave se incluyó, además, la guía de la European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) 2019⁸ (con eventual extensión al documento de 2014), que contiene metaanálisis de varios medicamentos cruciales para el asma grave, incluyendo los agentes biológicos. Como los apartados de mayor renovación y posible controversia se eligieron tratamiento pasos 1-3, biomarcadores en asma, asma grave.

Cuadro 1. Sociedades profesionales médicas de México colaboradoras de MIA 2021

Especialidad	Sociedades nacionales
Neumología	<ul style="list-style-type: none"> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras (CMNPed)
Alergología	<ul style="list-style-type: none"> Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA) Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología y Alergia (COMPEDIA)
Otorrinolaringología	<ul style="list-style-type: none"> Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SMORL-CCC) Federación Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (FESORMEX-CCC)
Medicina interna	<ul style="list-style-type: none"> Colegio de Medicina Interna de México (CMIM)
Pediatría	<ul style="list-style-type: none"> Confederación Nacional de Pediatría de México (CONAPEME) Sociedad Mexicana de Pediatría (SMP) Asociación Mexicana de Pediatría (AMP)
Medicina general y medicina familiar	<ul style="list-style-type: none"> Asociación Nacional de Médicos Generales y Médicos Familiares (ANMG y MF)
Otras	<ul style="list-style-type: none"> Asociación Mexicana de Terapia Respiratoria (AMTR) Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE)

Para que MIA tuviera la mayor cobertura y aceptación, a cada presidente de las sociedades colaboradoras se le pidió nombrar participantes de diferentes entidades de México. Se buscó una distribución equitativa de médicos de instituciones públicas y médicos en consulta particular.

Los integrantes del GDL-nuclear formularon preguntas clínicas clave en cada apartado y buscaron sus respuestas en las guías de referencia, con sus respectivos niveles de evidencia y de recomendación. Cada guía de referencia utiliza su propia manera de calificar; el anexo 1 presenta la manera de calificar las evidencias y recomendaciones de cada una. En el anexo 2 se presenta el nivel de evidencia y recomendación por pregunta, tal como lo expresa cada una de las guías de referencia. En el anexo 3 se fusionó la evidencia y recomendación de las guías de referencia y se emitió la recomendación para México.

Mediante el método Delphi, un proceso reiterante entre expertos en búsqueda del mejor acuerdo en cuestiones médicas, se obtuvo un acuerdo entre los integrantes del grupo amplio de desarrollo de los lineamientos en cuanto a las recomendaciones y sugerencias para México; además, se tomaron en cuenta otros factores como costo y seguridad (figura 1). En MIA se “recomienda” cuando existe una recomendación fuerte, en tanto que se “sugiere” cuando la recomendación es débil o condicional. Al lado del texto, en el margen derecho se indica si MIA sugiere o recomienda, seguido del nivel de evidencia en cada una de las guías de referencia y —según el caso— su recomendación. En los “puntos de buena práctica” se expresan sugerencias que no tienen fundamento en las guías de referencias, pero que los integrantes de MIA consideran de importancia.

Con un ícono se referencian las preguntas clínicas clave, que al final de la guía se desarrollan con su recomendación y el texto completo de la justificación.

Para el resto del texto, el GDL-nuclear se basó en las tres guías de referencia (y las dos de ERS/ATS para el tema de asma grave) y la guía CENETEC 2020.⁴

En la última etapa se evaluó el texto completo con todo el grupo amplio de desarrollo de los lineamientos antes de su ajuste final y publicación.

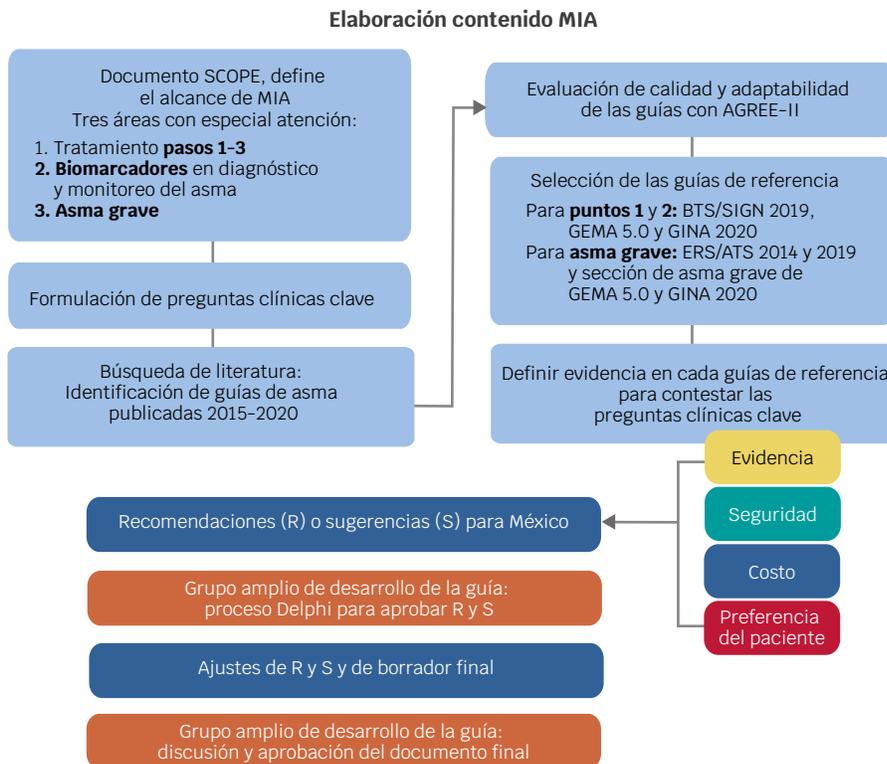


Figura 1. Desarrollo de MIA 2021.

3.3. El método Delphi

El método Delphi es un proceso reiterativo en búsqueda de consenso, basado en los resultados de múltiples rondas de cuestionarios enviados a un panel de expertos. Desde el GDL-nuclear, en varias rondas se enviaron las preguntas clínicas clave, la evidencia y las recomendaciones que de ellas emanaban al grupo amplio de desarrollo de MIA; los ajustes propuestos anónimamente por sus integrantes se agregaron y se compartieron con todo el grupo después de cada ronda. Los miembros del grupo amplio del desarrollo de los lineamientos evaluaron en una escala tipo Likert graduada de uno a nueve. El GDL-nuclear ajustó la formulación de las recomendaciones en rondas posteriores, en función de cómo interpretaban la “respuesta grupal”. El método Delphi busca alcanzar la mejor respuesta a través del consenso. Para MIA se considera que existe consenso con 80 % de aprobación y todas las evaluaciones ≥ 7 puntos. El anonimato permite a todos expresar libremente su opinión. En la parte inferior de las preguntas clínicas clave se presenta el resultado del Delphi.

3.4. Conflictos de interés

Al inicio del proyecto todos los integrantes del grupo de desarrollo de la guía MIA declararon sus conflictos de interés. Estas se actualizaron antes de la reunión final. En caso de existir algún conflicto de interés, se dio la oportunidad al médico en cuestión de no emitir su voto sobre cierto asunto. Además, dado el grupo amplio de médicos de diferentes áreas no se consideró que la votación sesgada de uno de ellos pudiera tener mayor impacto sobre el contenido final del texto.

3.5. Independencia editorial

MIA recibió fondos de sus patrocinadores; sin embargo, los textos se desarrollaron con completa independencia editorial, con base en la evidencia de las guías de referencia y la opinión consensuada de todos los miembros del grupo amplio de desarrollo de los lineamientos.

4. Fisiopatogenia del asma

Adaptando la definición de las guías de referencia, el asma (J45 Asma, según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades) puede definirse como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de inflamación, pero también existe en mayor o menor grado disfunción del músculo liso de las vías aéreas. Actualmente, el concepto ha evolucionado a una entidad más compleja con una red de procesos inflamatorios parcialmente interrelacionados, que da como resultado inflamación de las vías aéreas, causada por diferentes mecanismos (endotipos) con una expresión clínica variable (fenotipos). Algunos consideran al asma como un diagnóstico de “paraguas” que abarca varias patologías que resultan en inflamación crónica de las vías aéreas, variable en el tiempo e intensidad.⁹

Hay predisposición genética para padecer asma. Se caracteriza por una respuesta exagerada a estímulos exógenos y endógenos (hiperrespuesta de la vía aérea), que puede ocasionar uno o más de los síntomas respiratorios clave (tos, sibilancias, disnea, opre-

sión del pecho), principalmente de predominio nocturno. Así, la fisiopatogenia del asma engloba tres características fundamentales:

- Inflamación de la vía aérea.
- Remodelación de la vía aérea.
- Hiperrespuesta de las vías aéreas.

Como consecuencia se produce una obstrucción de la vía aérea, variable en el tiempo, parcialmente reversible, autolimitada o posterior al manejo con broncodilatadores y corticosteroides inhalados (CSI).

En todas las variantes del asma, la inflamación de la vía aérea es uno de los mecanismos centrales, con excepción del asma paucigranulocítica, en la cual una alteración a nivel de las células del músculo liso bronquial desempeña el papel central¹⁰ (figura 2).

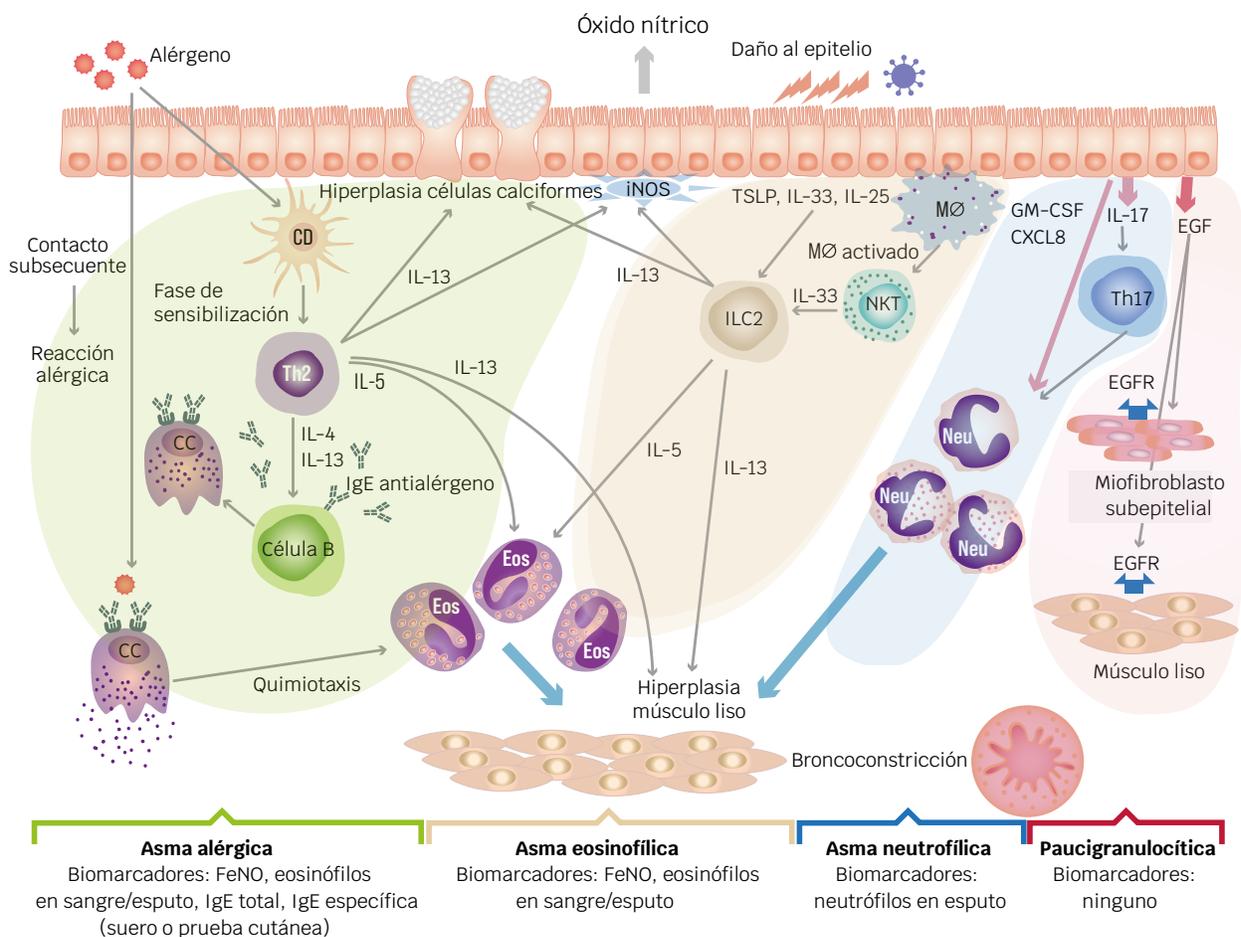


Figura 2. Los cuatro diferentes endotipos del asma. Los endotipos de inflamación T2 se identifican con fondos verde y amarillo y corresponden al asma alérgica y al asma eosinofílica no alérgica, respectivamente. Las variantes no-T2 se identifican con fondos azul y rosa y se refieren al asma neutrofílica y al asma con poca inflamación. En la última, el mecanismo se encuentra relacionado con moléculas que estimulan el crecimiento y la activación de miofibroblastos y células de músculo liso. iNOS = sintasa de óxido nítrico inducible, TSLP = linfopoyetina estromal tímica, GM-CSF = factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos, CD = célula dendrítica, CC = célula cebada, CXCL8 = C-X-C motivo del ligando 8 de quimiocina, EGF = factor de crecimiento epidérmico, EGFR = receptor para EGF, Eos = eosinófilo, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IL = interleucina, Neu = neutrófilo, MØ = macrófago, NKT = célula T asesina natural. Adaptación de referencia 10.

Así, el asma casi podría considerarse como un síndrome, dado que es una condición clínica que incluye diversos cambios histopatológicos heterogéneos, observados a partir de las interacciones gen-ambiente. Se pueden detectar a nivel celular diferentes mecanismos o endotipos.

Los diferentes endotipos se pueden expresar en el paciente como un conjunto de manifestaciones clínicas (fenotipo). Desafortunadamente, los fenotipos pueden compartir manifestaciones clínicas similares, por lo que es necesario realizar estudios de extensión como eosinófilos en sangre periférica o pruebas cutáneas con alérgenos para determinar el endotipo con mayor precisión.

Por razones prácticas, los endotipos del asma se pueden dividir en dos:

- Con inflamación tipo 2 (T2).
- Sin inflamación tipo 2 (no-T2).

Este último abarca el asma neutrofílica y paucigranulocítica con poca inflamación (figuras 2 y 3). Esta división es práctica, dado el reciente desarrollo de varios agentes biológicos dirigidos hacia la inflamación T2 (apartado 7).

En la remodelación se han observado cambios estructurales como el engrosamiento de la membrana basal, alteraciones en la interacción entre las diferentes partes de la unidad trófica epitelio-mesenquimatosa, angiogénesis, proliferación neuronal, hipertrofia del músculo liso, hiperplasia de las glándulas mucosas e, incluso, fibrosis en casos avanzados.¹¹

El proceso inflamatorio en la submucosa resulta en daño epitelial. En conjunto con algunos de los cambios estructurales esto resulta en hiperrespuesta de la vía aérea a estímulos inespecíficos como el frío, cambio de temperatura o humedad. Se puede documentar la hiperrespuesta de la vía aérea con estudios específicos como la prueba de reto bronquial con metacolina en centros especializados.

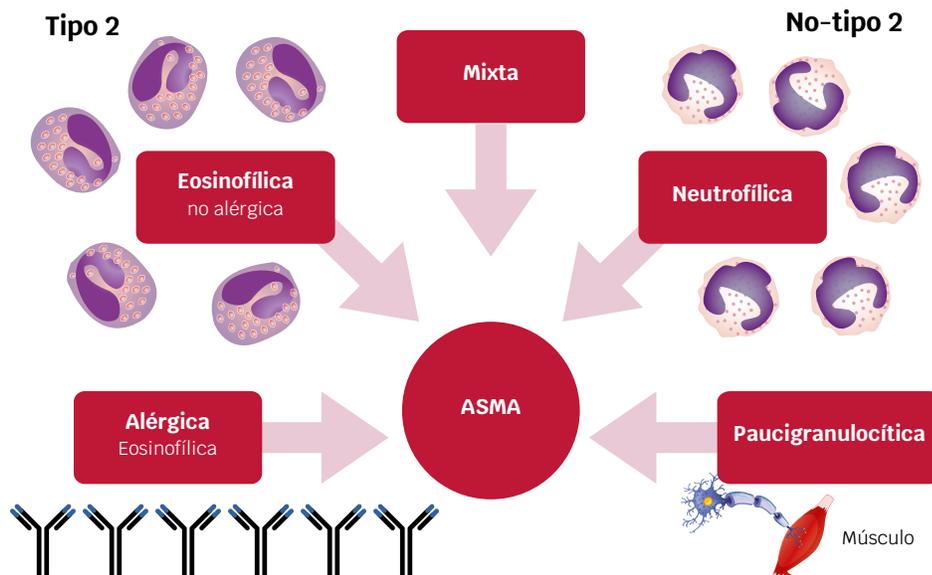


Figura 3. Endotipos de inflamación en el asma. Los diferentes endotipos en el asma, desde la inflamación tipo 2 (alérgica y no alérgica) hasta la paucigranulocítica, con pocas células inflamatorias activadas. Los biomarcadores para inflamación tipo 2 son eosinofilia en sangre o esputo, fracción exhalada de óxido nítrico elevada e inmunoglobulina E total y específica.

Cuadro 2. ABC del diagnóstico del asma

A) Sospechar
<ul style="list-style-type: none"> • 4 síntomas/signos clave • Variabilidad
B) Confirmar
<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función pulmonar • Inflamación tipo 2 aumenta probabilidad de asma
C) Diagnóstico detallado
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de control • Nivel de riesgo futuro • Gravedad • Fenotipificación

5. El ABC del diagnóstico del asma (cuadro 2)

5.1. A-Sospechar el diagnóstico de asma

El asma es una enfermedad cuyo diagnóstico de sospecha se establece por parámetros clínicos. A continuación, el diagnóstico puede ser confirmado por pruebas que documentan la limitación del flujo aéreo (utilizando pruebas de función pulmonar) y el proceso inflamatorio, para posteriormente categorizar la enfermedad de acuerdo con su control, riesgo futuro, gravedad y fenotipo, con el objeto de individualizar el mejor tratamiento.

El cuadro clínico es la base para la sospecha inicial de asma. En ocasiones representa un reto diagnóstico para el médico, que puede enfrentarse a diferentes variantes en intensidad, tipo y frecuencia de los episodios de síntomas, modificados por la interacción compleja entre factores fisiopatológicos o ambientales. Dicha heterogeneidad ha dificultado establecer criterios diagnósticos clínicos basados en evidencia, y usualmente la evaluación del cuadro clínico termina descansando en parámetros más o menos subjetivos, con poca expresión cuantitativa. En este aspecto, tal como en otras áreas de la medicina, el manejo del asma sigue siendo parcialmente un arte.

La historia clínica es fundamental para la sospecha clínica de asma. En pacientes ≥ 5 años, los cuatro síntomas y signos clave son sibilancias, tos paroxística, disnea y opresión del pecho o sensación de pecho apretado. El médico sospechará asma con la presencia de dos o más de ellos, especialmente si son variables en tiempo e intensidad y si exacerban con la exposición a factores irritantes o alérgenos (figura 4). Existen factores que incrementan la posibilidad diagnóstica, particularmente si los síntomas son frecuentes, empeoran en la noche o la madrugada, con ejercicio, llanto, risa, cambios de temperatura o humedad ambiental o exposición a alérgenos.

Por otro lado, la posibilidad de que los síntomas no sean por asma se incrementa (aunque no la descarta completamente) si se documenta tos crónica productiva, sin sibilancias ni disnea, si existe falta de respuesta al tratamiento antiasmático inicial, si la exploración física de tórax es normal en presencia de síntomas respiratorios o con historia de tabaquismo crónico e intenso, entre otros. Algunos factores adicionales que aumentan o reducen la probabilidad de asma se enumeran en la figura 4.

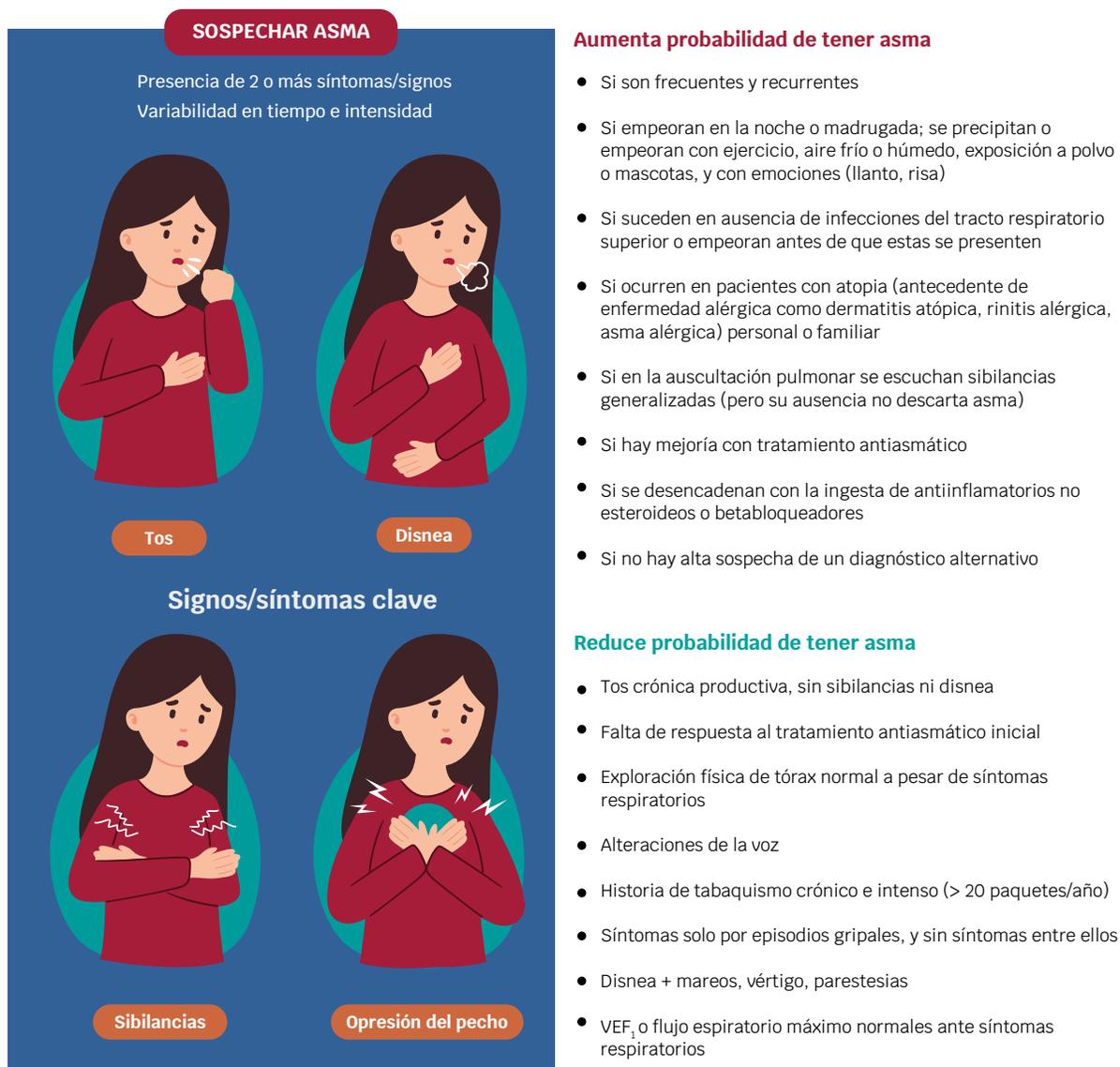


Figura 4. Los cuatro síntomas/signos clave para sospechar el diagnóstico de asma. El médico debe sospechar asma con la presencia de dos o más, sobre todo si existe variabilidad en tiempo e intensidad y si hay exacerbación con la exposición a ciertos factores ambientales. Si es posible, deben aplicarse las pruebas confirmatorias. Existen otros factores que aumentan o reducen la probabilidad de asma. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

5.2. B-Confirmar el diagnóstico con la demostración de obstrucción al flujo de aire e inflamación T2

El asma es una enfermedad que funcionalmente se manifiesta como obstrucción de la vía aérea. Por ello, el diagnóstico definitivo requiere, además de las manifestaciones clínicas, pruebas de función respiratoria que demuestren la obstrucción “variable” al flujo de aire, especialmente durante la espiración. Los estudios que pueden utilizarse para el diagnóstico son los que puedan demostrar la limitación variable al flujo de aire, limitación al flujo de aire que responde de forma significativa al broncodilatador y los que generan broncoespasmo o hiperrespuesta de la vía aérea a estímulos externos:

- Espirometría antes y después de la administración de broncodilatador.
- Flujiometría con medición seriada del flujo espiratorio máximo.
- Pruebas de reto bronquial.

5.2.1. Espirometría

La espirometría es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria y que mide el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF_1) después de una inhalación profunda, la capacidad vital forzada (CVF), es decir, todo el aire que se puede espirar después de una inhalación máxima hasta capacidad pulmonar total; y el cociente VEF_1/CVF , que

Espirometría													
Nombre:	Apellido paterno, materno y nombres(s)					Fecha del estudio:	Año, mes, día						
Identificador:	111 222 333					Diagnóstico de envío:	XXXX						
Sexo al nacer:	Masculino, Femenino					Talla (cm):	170 cm						
Género:	Hombre, mujer, otro					Peso (kg):	65 kg						
Fecha de nac:	Año, mes, día					IMC (%):	22.5%						
Edad:	Años					Valores de referencia	Martínez-Briseño <i>et al.</i>						
Etnia:	Hispano					Médico de referencia	Dr. N. General						

	Espirometría basal								Espirometría posterior a broncodilatador				Cambio (mL/%)
	Pred	LIN	Pba1	Pba2	Pba3	Mejor valor	% Pred	Pba1	Pba2	Pba3	Mejor valor	% Pred	
VEF_1 (L)	2.77	2.77	1.62	1.73	1.56	1.73	62.4	1.88	1.86	1.88	1.88	67.8	150/8.6
CVF (L)	3.46	3.47	3.07	2.91	2.95	3.07	88.5	3.73	3.66	3.59	3.73	107.5	660/21.4
VEF_1/CVF	0.8	70.7	52.7	59.5	53.0	56.3		50.3	50.9	52.3	50.4	75	
BEV (L)			0.06	0.05	0.90			0.06	0.08	0.07			
EOFE (L)			0.01	0.01	0.02			0.02	0.01	0.01			
FET (seg)			12.1	10.2	11.5			10.9	10.8	11.7			
FEM (L/seg)	4.30	4.58	3.84	3.40	3.50	3.84	89.3	4.51	4.42	4.80	4.8	111	

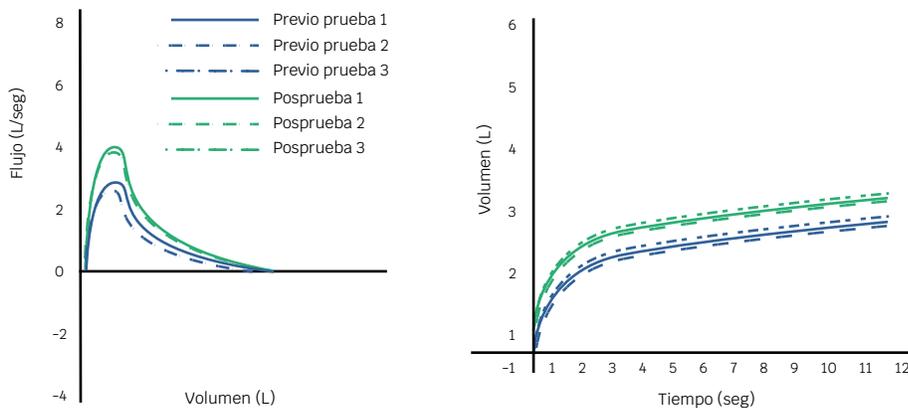


Figura 5. El reporte de una espirometría debe contener las tres curvas de flujo-volumen y volumen-tiempo, antes y después de haber aplicado broncodilatador. El cociente VEF_1/CVF se encuentra por debajo del límite inferior de normalidad (en la tabla señalado como Pred), lo cual indica obstrucción del flujo aéreo. Si después del broncodilatador existe aumento de más de 200 mL y 12 % en CVF, se considera que responde positivamente al broncodilatador, aunque es posible que un incremento de 8 % sobre el valor basal defina mejor la respuesta broncodilatadora en niños, o de 9 % en relación con el valor teórico (GEMA). VEF_1 = volumen espirado forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, BEV = volumen extrapolado retrógrado, EOFE = fin de la espiración forzada, FET = tiempo de espiración forzada, FEM = flujo espiratorio máximo. LIN = límite inferior de normalidad, Pred = predicho.

representa el porcentaje de aire que una persona pueda exhalar forzosamente en el primer segundo de la exhalación durante una maniobra de capacidad vital.

Habitualmente, la espirometría es normal en una persona con asma que se encuentra controlada y sin síntomas; sin embargo, incluso en estos sujetos, la espirometría puede mostrar un patrón de tipo obstructivo, esto es, una disminución del cociente VEF_1/CVF por debajo del límite inferior de la normalidad o percentil 5. La gravedad de la obstrucción se gradúa con el porcentaje del valor predicho de VEF_1 : $> 70\%$ se considera leve, entre 60 y 69 %, moderado; entre 50 y 59 %, moderadamente grave; entre 35 y 49 %, grave; menos de 35 %, muy grave. Se recomienda utilizar valores predichos para el grupo étnico que se evalúa; en México, recientemente se publicaron los valores de referencia para individuos de cuatro a 80 años.¹²

Es importante administrar un broncodilatador de acción corta para evaluar si el individuo responde o no a este medicamento. Para ello, se solicita que el sujeto no haya inhalado ningún medicamento broncodilatador entre seis y 24 horas antes de la prueba (según el medicamento). Una vez obtenida una espirometría aceptable y repetible, se administran 400 μ g de salbutamol en adultos (cuatro disparos) o 200 μ g en niños (dos disparos) de forma inhalada con aerocámara, preferentemente; después de aproximadamente 15 minutos se repite la espirometría (la cual debe ser aceptable y repetible) y se comparan los resultados de VEF_1 y CVF antes y después del broncodilatador (figura 5). Se considera una prueba positiva para el diagnóstico de asma si existe un aumento ≥ 200 mL y $\geq 12\%$ en VEF_1 o CVF, aun cuando la espirometría inicial haya sido normal (figuras 5 y 6).

5.2.2. Flujo espiratorio máximo

La medición del flujo espiratorio máximo o flujo espiratorio pico (*peak expiratory flow*) es una prueba de mecánica respiratoria que evalúa el máximo flujo que un individuo puede generar rápida y “fuertemente” después de una inhalación máxima. Esta prueba puede realizarse mediante espirometría o flujómetros mecánicos, lo cual hace que la maniobra sea más accesible debido principalmente al costo de estos. Habitualmente, la medición del flujo espiratorio máximo se utiliza para dar seguimiento a pacientes que ya fueron diagnosticados con asma; la medición regular permite identificar precozmente la presencia de una exacerbación. La desventaja es que se trata de una medición muy dependiente del esfuerzo del paciente, por lo que puede tener mucha variabilidad.

Cuando se utiliza para fines diagnósticos se sugiere realizar flujometría en la mañana y en la noche durante 15 días seguidos y calcular la variabilidad de la prueba mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Variabilidad} = (\text{valor más alto} - \text{valor más bajo}) / \text{valor más alto}$$

Se considera positiva si el resultado es $\geq 20\%$.

5.2.3. Pruebas de reto bronquial

Las pruebas de reto bronquial pueden ser directas (metacolina) o indirectas (ejercicio) y el objetivo es provocar un estrechamiento de la vía aérea (broncoconstricción). Esta prueba está indicada en los sujetos con espirometría normal sin respuesta al broncodilatador, pero en quienes clínicamente la sospecha de asma es alta. También está indicada en pacientes con diagnóstico de asma y síntomas al realizar ejercicio.

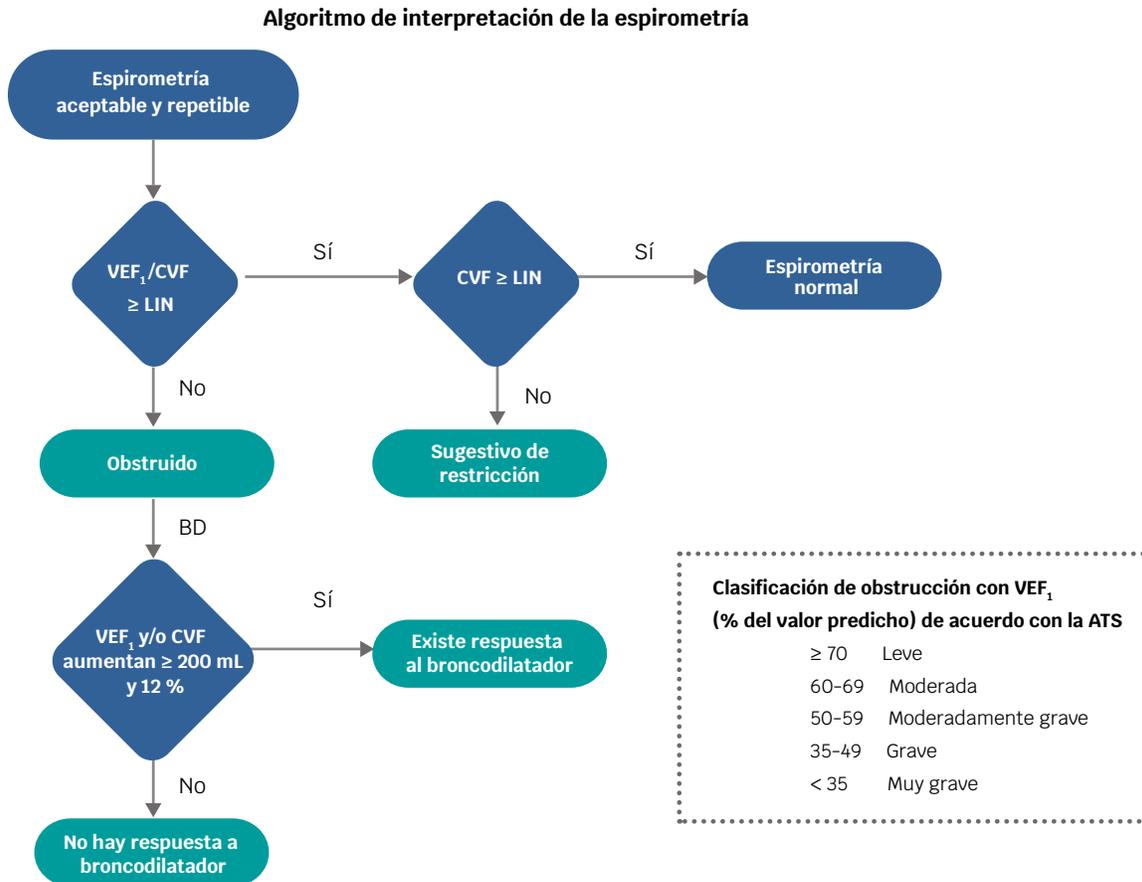


Figura 6. Criterios para aceptabilidad en la espirometría. Se considera una espirometría aceptable si en la curva flujo-volumen se observa un inicio abrupto, vertical, con formación de flujo pico de forma triangular y que el volumen extrapolado sea ≤ 100 mL.; si en la curva de volumen-tiempo existe una meseta al final de la espiración con un cambio de volumen al final de la espiración ≤ 25 mL y si no existen artefactos. Una vez que existan estas tres condiciones, la repetibilidad se considera adecuada cuando la diferencia entre los dos valores más altos de CVF es ≤ 150 mL y la diferencia entre los dos valores más altos de VEF₁ es ≤ 150 mL. En menores de seis años, la diferencia entre los dos valores más altos de CVF debe ser ≤ 100 mL o de 10 % y la diferencia entre los dos valores más altos de VEF₁ debe ser ≤ 100 mL o 10 %. VEF₁ = volumen espirado forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, LIN = límite inferior de normalidad. ATS = American Thoracic Society

En la mayoría de los centros en México se realiza prueba de reto bronquial con ejercicio, la cual consiste en realizar una espirometría basal (que cumpla con los criterios de calidad), posteriormente se solicita al individuo realizar un ejercicio estandarizado (ya sea en banda o cicloergómetro), en un ambiente con temperatura de aproximadamente 20 °C y con menos de 50 % de humedad relativa. Al término del ejercicio se solicita nuevamente realizar maniobras de espirometría cada cinco minutos por 30 minutos. La prueba se considera positiva cuando el VEF₁ disminuye ≥ 10 %, aunque debe continuarse la realización de las maniobras hasta los 30 minutos, ya que en algunos pacientes la disminución del VEF₁ puede ser mayor, lo cual indica un proceso más grave. Para una descripción más detallada, consúltese Gochicoa-Rangel *et al.* 2019.¹³

La prueba de reto con metacolina está limitada a centros especializados, principalmente para proyectos de investigación.

5.2.4. Biomarcadores que muestran inflamación T2

De acuerdo con las guías de referencia, cuando estén disponibles se sugiere usar biomarcadores de inflamación tipo 2 en pacientes en quienes se sospecha asma leve-moderada.

Pregunta clínica 1

Aunque el diagnóstico se basa principalmente en la clínica y la demostración de obstrucción (parcialmente) reversible al flujo de aire (espirometría pre y posbroncodilatador), la mayoría de los pacientes tiene asma eosinofílica (alérgica o no), por lo que encontrar los biomarcadores T2 elevados puede aumentar la probabilidad de asma.

Los de primera línea son los siguientes:

- Eosinófilos en sangre $\geq 4\%$ o $\geq 300/\mu\text{L}$.
- Inmunoglobulina E (IgE) total elevada (los valores de corte dependen de la edad) o IgE específica positiva a aeroalérgenos.

Los de segunda línea son:

- Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) ≥ 40 ppb (adulto) y ≥ 35 ppb (niños).
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$ solo en adultos, en centros especializados siempre y cuando el asma se encuentra estable.

Para la correcta interpretación de los resultados se tiene que tomar en cuenta que existen otras condiciones que podrían causar un aumento en los eosinófilos en sangre periférica o en la IgE total, como ciertas parasitosis (por ejemplo, geohelminchos o filarías; rara vez amebiasis o giardiasis), inmunodeficiencias o neoplasias malignas. Por la relativa frecuencia de parasitosis en México, algunos reportes de pacientes mexicanos sugieren que el valor de corte podría ser mayor de 300 eosinófilos/ μL ,¹⁴ pero esta información tendrá que confirmarse con base en estudios de mayor población.

En MIA se aconseja tomar en cuenta la edad, el nivel socioeconómico y las condiciones de vida del paciente en la correcta interpretación del recuento de eosinófilos. Bajo estas condiciones, tomar una nueva biometría hemática dos o tres semanas después de desparasitar parece ser una intervención adecuada, sobre todo en los niños, en quienes son frecuentes las parasitosis. En cuanto a la IgE total elevada, se considera una probable indicación de inflamación alérgica y amerita búsqueda de IgE específica en suero o en pruebas cutáneas (figura 7).

Los biomarcadores de inflamación T2 pueden ser de particular utilidad en pacientes con un resultado espirométrico no contundente.

Aún no existen biomarcadores para uso en la clínica cotidiana para la inflamación en asma no-T2, como asma neutrofílica, entre otros. Además, en niños la definición y descripción más precisa de este endotipo aún es una necesidad pendiente.

Los biomarcadores también son de utilidad en la endotipificación del paciente (apartado 5.3.4).

Eosinófilos en sangre

Sugerimos

Evidencia: BTS 2++, GEMA C

Recomendación: C

IgE total y específica

Sugerimos

Evidencia: BTS 2++ a 4, GEMA C

Recomendación: D

FeNO

Sugerimos

Evidencia: BTS 2+, GINA B

Recomendación: B

Eosinófilos en esputo

Sugerimos (no en niños)

Evidencia: BTS 2+

Recomendación: C

5.3. C-Diagnóstico detallado

Una vez confirmado el diagnóstico de asma se procede a definir los detalles. En primer lugar, se clasificará el nivel de control del asma, después el riesgo futuro, el nivel de gravedad y, finalmente, el fenotipo y endotipo del asma, con la ayuda de ciertos biomarcadores.

Preguntas clínicas 1 y 21

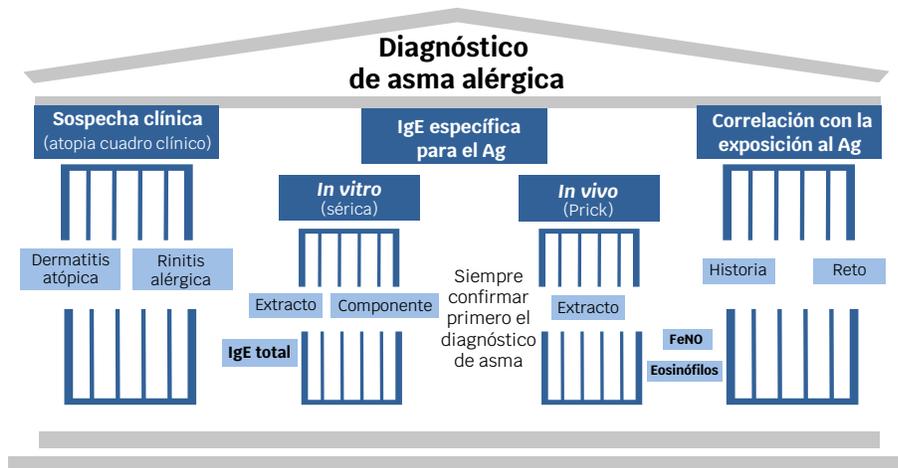


Figura 7. Diagrama de los principales pilares de utilidad para el diagnóstico de asma alérgica. El diagnóstico de asma alérgica está fundado sobre tres pilares: la sospecha clínica de asma y de alergia/atopia, la confirmación de sensibilización alérgica, ya sea con pruebas *in vitro* (elevación de IgE total puede ser un indicador, pero no se descarta alergia si no está elevada) o con pruebas cutáneas; y, finalmente, la relación entre la exposición al alérgeno positivo en la prueba y los síntomas de asma. IgE = inmunoglobulina E, Ag = alérgeno, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

5.3.1. Nivel de control del asma

Para definir el nivel de control del asma existen herramientas en forma de cuestionarios. La herramienta que el grupo MIA consideró más práctica para México es el Asthma Control Test (ACT), el cual está integrado por cinco sencillas preguntas acerca de los síntomas y el uso de medicamento de rescate en las últimas cuatro semanas; cada una se califica en una escala de uno a cinco. El paciente puede contestar por sí mismo el cuestionario. Una puntuación < 20 indica falta de buen control. Existe una versión para adultos y otra para niños (anexos 4 y 5). En MIA se sugiere aplicar el cuestionario en cada consulta, porque según el nivel de control del asma se ajustará la medicación. Además del ACT existen algunos otros parámetros de control, especialmente de interés para el asma grave, pero pueden servir para cualquier gravedad del asma (apartado 7.5).

5.3.2. Riesgo futuro

El riesgo futuro no solo abarca el riesgo para caer nuevamente en una crisis asmática, sino también el riesgo a más largo plazo para sufrir deterioro de la función pulmonar. Existe una relación directa entre estos dos, como mostraron varios grupos de investigación: la reducción en la función pulmonar a largo plazo se relaciona con el número de crisis asmática, tanto en pacientes con asma persistente leve-moderada,^{15,16} como en asma eosinofílica grave.¹⁷ Un estudio multinacional mostró que el deterioro pulmonar con crisis fue menor en pacientes manejados con CSI de mantenimiento como controlador.¹⁶ Por ello, evitar crisis asmática es uno de los objetivos primordiales en todas las directrices acerca del manejo del asma. Es posible predecir qué paciente se encuentra con riesgo elevado para presentar una crisis asmática, según ciertas características (BTS/SIGN 2++). Las tres guías base enlistan factores que aumentan la susceptibilidad de presentar

una crisis asmática, tanto en adultos como en niños. Se dividen en factores que se pueden cambiar y factores que no. El factor de mayor impacto en el riesgo futuro es haber tenido una crisis en los 12 meses previos, de ahí la recomendación fuerte de seguir con manejo de control mínimo un año después de un evento de esta naturaleza. En el cuadro 3 se mencionan varios otros factores de riesgo para sufrir crisis asmática.

Finalmente, “riesgo futuro” también se refiere a presentar EA por la medicación. Esta última siempre se considera mayor, conforme la necesidad de manejo paso 5, con dosis altas de corticosteroides, CSI(A), y hasta corticosteroides sistémicos (apartado 8).

5.3.3. Nivel de gravedad

Para definir el nivel de gravedad, el médico se basa en el paso de tratamiento necesario para mantener el asma controlada. Lo mismo que se dictó en la guía CENETEC se aplica en MIA: el paciente que necesita un tratamiento con dosis baja de CSI, CSI(B), con o sin segundo controlador, se califica como asma leve (pasos 1 a 3). Estos pacientes pueden manejarse en cualquier nivel de atención. La necesidad de dosis medias de CSI para mantener el control del asma indica asma moderada (paso 4). MIA recomienda que estos pacientes sean manejados por médicos especialistas en patologías de las vías respiratorias bajas y en manejo de inflamación (alérgica) T2 (neumólogo, alergólogo). Finalmente, la necesidad de CSI(A) o corticosteroide oral (CSO) para mantener el control del asma es indicativa de asma grave (paso 5) y de que el paciente necesita la atención de un médico

Cuadro 3. Factores de riesgo para crisis de asma

Nivel de riesgo aumentado	Factores en pacientes ≥ 12 años (BTS/SIGN 2++)	Factores en el niño escolar de 5-12 años (BTS/SIGN 2++)
Fuertemente	<ul style="list-style-type: none"> Historia de crisis asmáticas: una o más en 12 meses Asma consistentemente descontrolada 	<ul style="list-style-type: none"> Historia de crisis asmáticas previas Asma descontrolada
Moderadamente	<ul style="list-style-type: none"> Pobre control del asma (evaluar cada consulta con instrumento objetivo: ACT < 20, anexos 4 y 5) Uso excesivo o inapropiado del SABA: ≥ 3 inhaladores/año (≥ 2 inhalaciones/día) 	<ul style="list-style-type: none"> Uso subóptimo de medicación de control Enfermedades alérgicas comórbidas* Estrato socioeconómico bajo* Deficiencia de vitamina D
Poco	<ul style="list-style-type: none"> Edad avanzada Mujer (GEMA: embarazo) Función pulmonar reducida: VEF₁ basal bajo Obesidad Hábito tabáquico o exposición a humo de tabaco Depresión u otro problema psicológico (GEMA) 	<ul style="list-style-type: none"> Menor edad* Exposición a humo de cigarro Obesidad* Padres con bajo nivel educativo
Incierto	<ul style="list-style-type: none"> Historia de anafilaxia Enfermedad por reflujo gastroesofágico EPOC FeNO elevada Eosinofilia en sangre periférica* Pobre adherencia al manejo de control o pobre técnica de inhalar Rinosinusitis crónica (GEMA) Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (GEMA) 	<ul style="list-style-type: none"> Función pulmonar reducida FeNO elevada Prueba cutánea con alérgenos positiva* Historia de exposición a alérgenos o contaminación

*También son factores de riesgo para crisis asmática en niños preescolares, además del sexo masculino y el uso regular de tratamiento de mantenimiento, que refleja la gravedad del asma (aunque con menor nivel de evidencia, BTS/SIGN 3).

especialista o centro especializado (figura 8). La clasificación de la gravedad del asma es dinámica y amerita ajuste según la evolución del paciente.

5.3.4. Fenotipos y endotipos del asma

Los fenotipos son las diferentes expresiones clínicas, basadas en diferencias en los mecanismos celulares, que determinan las variantes del asma. Esta clasificación ha permitido establecer algunas opciones terapéuticas específicas, útiles en pacientes seleccionados, como la reducción de peso en pacientes con asma por obesidad o la inmunoterapia con alérgenos en los pacientes con asma alérgica (GINA 2020, CENETEC 2020).

Algunos fenotipos del asma que mencionan las guías de referencia son:

- *Asma alérgica*: inicio temprano, antecedentes personales y familiares positivos de alergia.
- *Asma no alérgica*: eosinofílica, neutrofílica o paucigranulocítica, con respuesta irregular a CSI.
- *Asma de inicio tardío (en edad adulta)*: en la mayoría de las ocasiones afecta a mujeres, es no alérgica y se necesitan dosis más altas de CSI.
- *Asma con limitación fija al flujo de aire (remodelación)*: sin reversibilidad después de años de padecer la enfermedad.
- *Asma con obesidad*: síntomas muy aparentes, usualmente sin eosinofilia.

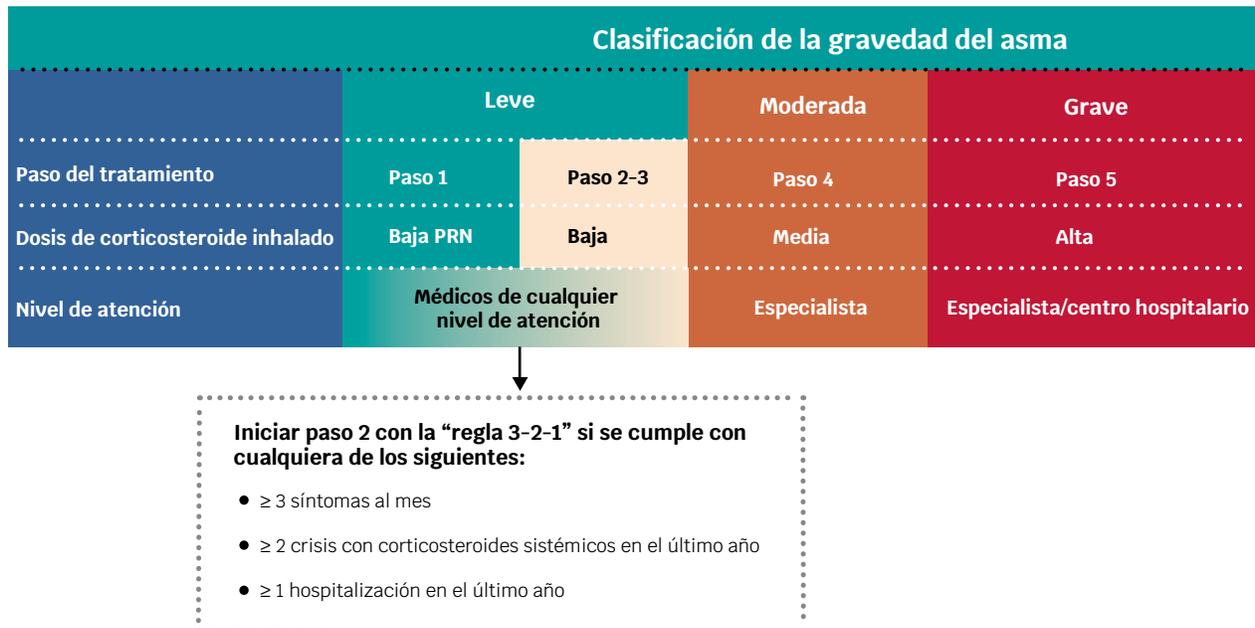


Figura 8. Gravedad del asma según dosis de CSI de mantenimiento (paso de tratamiento) con el nivel de atención médica recomendado. Propuesta de nueva graduación de gravedad para el asma crónica. El asma leve requiere dosis baja de CSI, ya sea intermitentemente (durante el rescate junto con salbutamol (paso 1), en forma continua (paso 2) o en combinación con un LABA (paso 3). El asma moderada es la que necesita dosis moderadas de CSI; el paciente debe ser tratado por el especialista. Los pacientes graves necesitan dosis altas para su control; dada la complejidad de la patología, en MIA se sugiere que estos pacientes sean atendidos en los centros especializados en asma grave. CSI = corticosteroide inhalado.

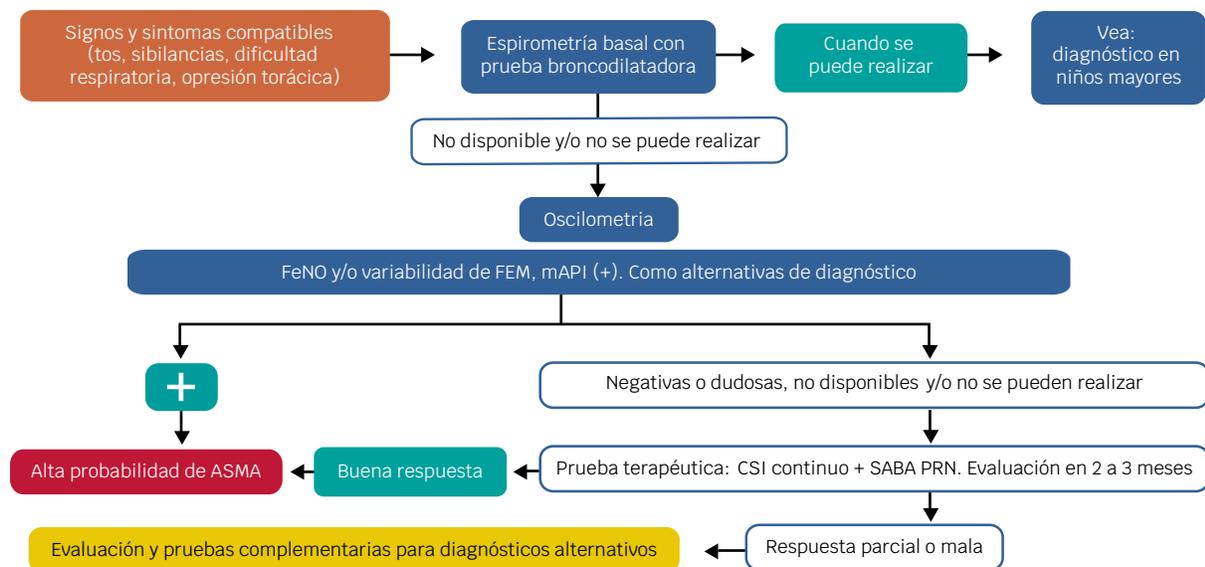
El asma también se clasifica según los mecanismos subyacentes. Por razones prácticas, los mecanismos fisiopatológicos se dividen en tres: inflamación tipo 2 (T2), inflamación no tipo 2 (no-T2) y paucigranulocítica, con poca inflamación (figuras 2 y 3 y apartado 4). Esta división es de utilidad para seleccionar el tratamiento con el agente biológico más adecuado en el asma grave (apartado 7).

5.4. Diagnóstico de asma en niños ≤ 5 años

El diagnóstico de asma en niños ≤ 5 años representa un desafío adicional porque la limitación al flujo de aire no puede ser comprobada con pruebas de función pulmonar y los síntomas usualmente se relacionan con otras patologías propias de la edad, como infecciones de vías respiratorias.

Es común que los preescolares presenten síntomas respiratorios, incluyendo sibilancias con infecciones respiratorias, especialmente virales. Sin embargo, la sospecha de asma en estos niños se basa en la recurrencia de los síntomas y signos clave como episodios de tos paroxística, sibilancias, disnea y opresión torácica (tres o más veces por año) en presencia o ausencia de infecciones respiratorias virales, y que generalmente se acompañan de actividad física disminuida, empeoramiento ante la exposición a ejercicio, irritantes o alérgenos, estacionalidad de los síntomas o atopía personal o familiar.

El diagnóstico se corrobora con una respuesta clínica positiva a una “prueba terapéutica”: mejoría de síntomas con CSI(B) y $\beta 2$ -agonista de acción corta (cuya abreviatura universal en guías es SABA, *short acting $\beta 2$ -agonist*) por razón necesaria durante dos a tres meses y empeoramiento cuando se suspende (figura 9).



Incluye algunos conceptos de GEMA 5.0

Figura 9. Ruta diagnóstica para niños ≤ 5 años de edad con sospecha de asma. Si puede realizarse una espirometría, la ruta diagnóstica será igual que para niños mayores. Si no, serán necesarias pruebas diagnósticas alternativas, de preferencia una oscilometría, eventualmente también FeNO, FEM y mAPI. Se apoya el diagnóstico de asma si la oscilometría muestra cambios de obstrucción que mejoran tras la administración del broncodilatador, FeNO ≥ 35 ppb (20–35 ppb dudoso), FEM variabilidad ≥ 20 % (apartado 5.2.2) o mAPI que cumple con los criterios mayores y menores (cuadro 3). FeNO = óxido nítrico exhalado, FEM = flujo espiratorio máximo, mAPI = Modified Asthma Predictive Index, SABA = $\beta 2$ -agonista de acción corta, PRN = por razón necesaria, CSI = corticosteroide inhalado.

Otras herramientas ampliamente difundidas son los índices de asma (figura 10),¹⁸ los cuales tienen la finalidad de predecir la probabilidad de persistencia de sibilancias hasta la edad escolar mediante la suma de distintos parámetros, que constituyen factores de riesgo para desarrollar asma. Los más utilizados son el Índice Predictivo del Asma (API, Asthma Predictive Index, y API-modificado). Instrumentos nuevos como el Pediatric Asthma Risk Score¹⁹ se han reconocido con un excelente rendimiento diagnóstico negativo y cuentan con aplicaciones gratuitas para teléfonos móviles, aunque por el momento solo se cuenta con versión en inglés (<https://pars.research.cchmc.org/>).

En pacientes (niños y adultos) con síntomas respiratorios recurrentes y probabilidad baja de asma, se sugiere remitir al especialista para establecer el diagnóstico confirmatorio o diferencial, así como considerar estudios o pruebas complementarias.

5.5. Diagnósticos diferenciales

En el cuadro 4 se detallan las comorbilidades de importancia según la edad, tal como se mencionan en las diferentes guías de referencia.

Cuadro 4. Posibilidades de diagnóstico diferencial de asma leve-moderada mencionadas en las guías de referencia BTS/SIGN,⁵ GINA 2020,⁶ y GEMA 5.0²⁰

Lactantes y niños	Adultos
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades de las vías respiratorias superiores <ul style="list-style-type: none"> Rinitis alérgica y sinusitis (GEMA C, GINA) 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (BTS/SIGN, GEMA C, GINA)
<ul style="list-style-type: none"> Obstrucción en las vías aéreas superiores <ul style="list-style-type: none"> Cuerpo extraño inhalado (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Disfunción de las cuerdas vocales (BTS/SIGN, GEMA D, GINA) Anillos vasculares (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Laringotraqueomalacia, estenosis traqueal, broncoestenosis (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Linfadenopatía o tumor (GEMA C) 	<ul style="list-style-type: none"> Bronquitis crónica o enfisema (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Neumonitis por hipersensibilidad (GEMA D) Insuficiencia cardíaca congestiva (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Cuerpo extraño inhalado (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Tromboembolismo pulmonar (GEMA C, GINA)
<ul style="list-style-type: none"> Obstrucciones en las vías aéreas bajas <ul style="list-style-type: none"> Bronquiolitis viral u obliterante (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Bronquiectasias (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Fibrosis quística (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Displasia broncopulmonar (GEMA C, GINA) Cardiopatía congénita (GEMA C, GINA) 	<ul style="list-style-type: none"> Obstrucción mecánica de las vías respiratorias (tumores benignos y malignos) (BTS/SIGN) Infiltrados pulmonares con eosinofilia (GEMA D) Tos secundaria a medicamentos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores no selectivos, etcétera) (GEMA D, GINA) Disfunción de las cuerdas vocales (BTS/SIGN, GEMA C, GINA)
<ul style="list-style-type: none"> Otras causas <ul style="list-style-type: none"> Hiperventilación (GEMA D, GINA) Reflujo gastroesofágico (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Inmunodeficiencia (GEMA C, GINA) 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperventilación (BTS/SIGN, GEMA C, GINA) Reflujo gastroesofágico (BTS, GEMA D)

BTS/SIGN = Guía Británica del Asma de la British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate, GINA = Global Initiative for Asthma, GEMA = Guía Española para el Manejo del Asma.

6. Tratamiento de asma leve a moderada

Los objetivos generales del tratamiento del asma son los siguientes:

- Alivio y control de los síntomas buscando anular las restricciones a las actividades cotidianas y al ejercicio.
- Reducción del riesgo futuro de crisis, hospitalizaciones, visitas a urgencias y muerte.
- Disminución del riesgo de alteración de la función pulmonar a largo plazo, que va de la mano con el objetivo anterior, dado que la frecuencia de crisis asmáticas se relaciona claramente con el grado de reducción de la función pulmonar futura.¹⁷

Los principales objetivos del tratamiento no siempre concuerdan con las expectativas del paciente, por lo que se deberá hacer énfasis en los beneficios de alcanzar estas metas durante la consulta.

El objetivo específico de MIA, en relación con el tratamiento, es proporcionar lineamientos para el manejo de control del asma y de las exacerbaciones leves intercurrentes, cuando el paciente empieza a experimentar falta de control de la enfermedad (figura 11). En un documento posterior, se abordará la crisis asmática (o exacerbación grave).

6.1. Manejo no farmacológico

El primer paso en el manejo del paciente con asma es evitar la exposición a factores desencadenantes, tanto específicos como inespecíficos.

6.1.1. Factores inespecíficos

En el cuadro 5 se describen algunos factores que pueden afectar el control del asma, con las intervenciones pertinentes y sus respectivos niveles de evidencia.

Un factor inespecífico que exacerba el asma es la infección de vías respiratorias, sobre todo la viral, aunque no es un factor modificable *per se*.



Figura 11. Niveles de control del asma y los temas que abarca MIA. El documento de MIA no cubre la crisis asmática. Adaptación de referencia 21.

6.1.2. Factores específicos

Como factores específicos se hace referencia a los alérgenos a los cuales el paciente resultó sensibilizado, los cuales fueron determinados con una prueba cutánea o con IgE específica sérica. En el cuadro 6 se muestran algunas sugerencias acerca de cómo reducir la exposición a alérgenos intradomiciliarios, según Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2014.

Cuadro 5. Factores modificables que aumentan el riesgo de una crisis asmática		
Objetivo	Intervención	Evidencia (GINA)
Dejar tabaquismo activo o pasivo	Enfatizar en cada consulta la importancia de dejar de fumar	A
	Contactar al paciente con programas con este fin	
	Aconsejar a los padres de los niños con asma dejar de fumar	A
Actividad física	Promover la actividad física regular en pacientes con asma para mejorar el estado general	A
	Informar sobre cómo prevenir broncoconstricción inducida por ejercicio con corticosteroide inhalado de mantenimiento (apartado 9.2)	A
	La natación en pacientes jóvenes con asma mejora su asma. En cuanto al resto, no hay preferencia para alguna actividad en particular	B
Evitar exposición ocupacional	Preguntar a todos los pacientes adultos acerca de exposiciones en el trabajo	A
	Evitar exposición a sustancias a las cuales esté sensibilizado o cambiar de lugar de trabajo	A
Evitar medicación que empeora el asma	Al prescribir AINE, siempre preguntar acerca de su relación con síntomas de asma	A
	Los AINE solo están contraindicados si hay historia clínica con reacción	A
Dieta saludable	Dieta rica en frutas y vegetales, para mejorar la salud en general	A
Evitar exposición a humedad	Evitar humedad en casa mejora los síntomas de asma en adultos	A
	Medidas aisladas de desinfectar la casa no surten efecto	A
Control de peso	En pacientes con obesidad, un programa de reducción de peso junto con ejercicios aeróbicos dos veces por semana surte mayor efecto que solo dieta	B
Ejercicios respiratorios	Mejoran el control de síntomas y calidad de vida, pero no mejoran función pulmonar o reducen frecuencia de crisis	A
Evitar contaminación intradomiciliaria	Estimular el uso de calefacción y estufa con bajo nivel de contaminación dentro de la casa. Si no es posible, recomendar mantener los dispositivos fuera de la casa	B
Evitar alérgenos extramuros	Durante la estación pico de polinización, aconsejar al paciente sensibilizado quedarse en casa	D
Estrés emocional	No hay evidencia para recomendar alguna técnica de relajación sobre otra, que en general pueden ser útiles junto con ejercicios respiratorios	B
Evitar contaminación extramuros	En condiciones no favorable de clima, recomendar al paciente quedarse en casa, aunque no hay evidencia directa para tal consejo	D
Evitar alimentos y químicos alimentarios	Solo se aconseja una dieta de eliminación para alergia alimentaria confirmada	D
Problemas socioeconómicos	Procurar prescribir las opciones más económicas de la medicación	Opinión de expertos

Cuadro 6. Instrucciones para tomar medidas que reduzcan la exposición a alérgenos			
Bajo costo	Mediano costo/molestia	Elevado costo	No recomendado
Ácaro del polvo casero (solo múltiples medidas juntas reducirán la exposición)			
Ventilar diariamente	Fundas antiácaros para colchón y almohada	Eliminar alfombras y tapetes	
Recámara austera, paredes y pisos lisos	No cortinas gruesas	Aspiradora de alta eficiencia	
Preferir cobertor sobre cobija peluda	Buen aseo o eliminar libreros o jugueteros abiertos en recámara	Evitar humedad	Acaricidas
Lavar ropa de cama cada semana (sin necesidad de agua muy caliente)	Sacar cobertor y colchón regularmente al sol para ventilar y secar bien	Impermeabilizar adecuadamente desde afuera	
Peluches almacenados			
Hongos intra y extradomiciliarios			
Intradomiciliarios Evitar lugares húmedos (sótano) Ventilar diariamente	Usar pintura antihongos	Evitar humedad	
Extradomiciliarios Permanecer en casa después de tormentas Evitar deporte al aire libre en momentos calurosos con mucho viento	Factores desecantes (sal de sílica)	Impermeabilizar adecuadamente desde afuera Uso de deshumificador	
Caspa de animal (gato, perro, hurón, caballo, etcétera)			
Bañar las mascotas cada semana	Retirar la mascota del domicilio del paciente		
Evitar mascotas en casa			
Evitar casas con mascotas			

Reproducido de Larenas-Linnemann D, *et al.* ARIA 2014. Rev Alerg Mex. 2014. Con autorización

6.2. Medicamentos para manejo del asma

A continuación, se repasan los medicamentos utilizados en el manejo del asma. Para una información más completa, consultar en cada medicamento los detalles para prescribir.

6.2.1. Broncodilatadores

6.2.1.1. β 2-agonistas

Activan receptores β 2-adrenérgicos en el músculo liso bronquial causando relajación muscular y, con ello, broncodilatación. Los SABA son fármacos de inicio de acción rápida y duración corta (salbutamol, terbutalina). Los β 2-agonistas de acción prolongada

(LABA, *long acting β_2 -agonist*) se dividen en tres grupos: los de acción rápida y prolongada durante 12 horas (formoterol), los de acción lenta y prolongada (salmeterol) y los de acción rápida y ultraprolongada durante más de 24 horas (vilanterol, indacaterol), ver cuadro 7.^{22,23} Los LABA y los β_2 -agonistas de acción ultraprolongada siempre deben usarse junto con un CSI. SABA y formoterol (más un CSI) pueden usarse como medicación de rescate, porque tienen un efecto rápido y son agonistas plenos, logrando en dosis altas más de 95 % de broncodilatación. La dosis diaria máxima para budesonida-formoterol es 72 μg de formoterol, mientras que para beclometasona-formoterol es 48 μg de formoterol (GINA 2020). MIA recomienda no emplear el β_2 -agonista por vía oral.

Cuadro 7. β_2 -agonistas inhalados y su inicio y duración de acción^{22,23}

β_2 -agonista	Inicio rápido*	Agonista pleno**	Duración de acción broncodilatadora			Posible uso para rescate
			Corta	Larga	Ultralarga	
Salbutamol	✓	✓	✓			Sí
Formoterol	✓	✓		✓		Sí
Salmeterol	✗	✗		✓		No
Vilanterol	✓				✓	No
Indacaterol	✓				✓	No

*Inicio de acción durante los 3 o 5 minutos posinhalación, con aumento de 200 mL o 12 % en VEF₁.

**El máximo efecto broncodilatador es > 95 %.

Efectos colaterales

La hiposensibilización es el efecto colateral más importante con el uso frecuente de un β_2 -agonista como monoterapia, causada por la regulación a la baja del receptor β_2 . El sobreuso de los β_2 -agonistas puede causar hipocaliemia, pero el efecto colateral más importante de su uso como monoterapia se relaciona con aumento en la mortalidad por asma, por ello, para el rescate se sugiere siempre usar una dosis adicional de CSI en conjunto con la inhalación de un β_2 -agonista, ya sea en un solo dispositivo (CSI + formoterol) o en dos dispositivos (SABA + CSI), ver apartado 6.3.1. Además, al cumplir la “regla 3-2-1” (iniciar tratamiento de mantenimiento con CSI cuando el paciente tiene tres o más días con síntomas al mes, dos o más ciclos cortos de corticosteroide sistémico [mínimo tres días cada uno] durante el último año y una o más hospitalizaciones por asma en el último año) se dejará de usar el rescate y se iniciará manejo de control paso 2 (apartado 6.4.2).

Existen receptores β_2 -adrenérgicos en otros órganos, como en el músculo liso de los vasos periféricos, el corazón y el sistema nervioso central, entre otros. Por ello, las dosis altas tienden a reducir la presión arterial originando taquicardia o palpitaciones. En el sistema nervioso central pueden originar tremor y tensión nerviosa. Existen pacientes con mayor sensibilidad a estos efectos colaterales, que generalmente son leves a moderados y desaparecen después del uso diario de LABA por días o semanas.

6.2.1.2. Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos son otra clase de broncodilatador. Inhiben la broncoconstricción que resulta cuando la acetilcolina se une a los receptores muscarínicos, con lo que provocan

broncodilatación. El bromuro de ipratropio es un anticolinérgico de acción corta; el inicio de su efecto un poco más lento que el de los SABA, con una duración de aproximadamente ocho horas, por lo cual se le considera como una opción terapéutica alternativa de rescate para pacientes con contraindicación para el uso de β_2 -agonistas. En México, además del bromuro de ipratropio, existe la combinación salbutamol-bromuro de ipratropio en un solo dispositivo; su eventual uso se considera como un punto de buena práctica al no mencionarse en las guías de referencia.

Existen anticolinérgicos muscarínico de acción prolongada (LAMA, *long acting muscarinic antagonist*), que, sobre todo, se emplean en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; sin embargo, el tiotropio tiene indicación para manejo adicional en el tratamiento de mantenimiento del asma moderada y grave y la FDA (Food and Drug Administration) y la European Medicines Agency aprobaron dos LAMA con acción ultraprolongada como parte del triple manejo, junto con un CSI + LABA, en pacientes selectos con asma.

Efectos colaterales

Existe poca absorción sistémica. El efecto colateral más frecuente es boca seca.

6.2.1.3. Metilxantinas

Teofilina (vía oral) y aminofilina (parenteral) tienen efecto broncodilatador, además de un leve efecto antiinflamatorio. En MIA se recomienda no emplearlos para mantenimiento ni rescate por la disponibilidad de alternativas con mejor relación eficacia-seguridad. Las metilxantinas tienen una estrecha ventana terapéutica, que resulta en una frecuente sub o sobredosificación con efectos colaterales potencialmente graves.

Efectos colaterales

Náuseas, vómito, úlcera gástrica, taquicardia, ansiedad, agitación, insomnio, entre otros. Las metilxantinas interactúan con la eliminación hepática de algunos medicamentos, porque son metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450.

6.2.2. Medicación antiinflamatoria en el asma

6.2.2.1. Corticosteroides

Los CSI son los antiinflamatorios principales para el manejo de control en todos los pasos del asma. Después de fijarse a su receptor intracelular generan cambios en el citoplasma (entre otros, mediante el factor nuclear kappa-B), pero también a nivel nuclear: después de la translocación del complejo corticosteroide-receptor hacia el interior del núcleo, se fija a los elementos de respuesta a los glucocorticoides situados encima del ADN, estimulando la transcripción de algunos genes mientras que inhibe la de otros. Por ello, el efecto del corticosteroide es amplio. En el paso 1 (y como manejo alternativo en el paso 2) se controla la inflamación bronquial, utilizando los CSI solo cuando el paciente inhale un broncodilatador de acción rápida. En los pasos 2 a 5, el manejo de los CSI como controladores será de mantenimiento con administración diaria.

En el asma grave, el nivel de inflamación bronquial puede ser tal que incluso dosis elevadas de CSI no logran controlar la enfermedad. Además, existe cierto grado de re-

sistencia a la acción de los corticosteroides en algunos de estos pacientes, especialmente en aquellos con inflamación no-T2. Así, existe un grupo de pacientes en los cuales solo los corticosteroides sistémicos mejorarán el control, ya sean orales o intramusculares.

Efectos colaterales

Entre los efectos colaterales se identifican disfonía, candidiasis oral y erupción acneiforme perioral; entre los sistémicos, osteoporosis, aumento de peso, disminución de la velocidad de crecimiento, hiperglucemia, glaucoma, catarata e insuficiencia suprarrenal, entre otros. La biodisponibilidad de los CSI varía considerablemente, pero también depende del dispositivo.²⁴ Por esa razón, en MIA se sugiere tener cautela al interpretar las gráficas con datos de biodisponibilidad a corto plazo. Una mejor medida del efecto colateral sistémico puede ser el crecimiento en niños con asma. Un metaanálisis Cochrane sugiere que con dosis equivalentes en cuanto a eficacia, los niños manejados con propionato de fluticasona presentaron una velocidad de crecimiento mayor que los manejados con beclometasona y que en otros estudios se ha observado una menor supresión del crecimiento que con budesonida.²⁴ Mientras mayor la biodisponibilidad y la dosis del CSI, mayor los efectos colaterales sistémicos. Por ello, la reducción de un CSI administrado a dosis altas por tiempo prolongado tiene que hacerse con precaución, para no provocar insuficiencia suprarrenal (apartado 8).

6.2.2.2. Antagonistas de los receptores de leucotrienos (antileucotrienos)

El único antileucotrieno disponible en el mercado mexicano en este momento es montelukast. Los antileucotrienos inhiben la acción de los leucotrienos LTC₄ y D₄ sobre su receptor y con ello tienen un leve efecto antiinflamatorio. En las guías de referencia aún se indica para el manejo alternativo antiinflamatorio como monoterapia en el paso 2 o para el manejo adicional al CSI en los pasos más avanzados del asma.

Efectos colaterales

Desde inicios del 2020, la FDA emitió una advertencia de caja negra por la evidencia que indica que existe una relación entre la ingesta de montelukast y alteraciones neuropsiquiátricas (ansiedad, alucinaciones, brotes psicóticos a veces con ideaciones homicidas y suicidas en adolescentes y adultos; y en niños, terrores nocturnos, entre otros), en línea con la experiencia desde hace más de una década de miembros del grupo de desarrollo de MIA. Por ello, en MIA se sugiere no usar antileucotrienos y los deja como la última alternativa en el manejo. En caso de que el médico considere que el paciente puede ser candidato para el uso de montelukast, debe comentar estos posibles EA detalle con el paciente y evaluarlo periódicamente.

6.2.3. Medicación biológica en el asma

Para detalles acerca de los agentes biológicos,²⁵ ver apartado 7 de asma grave.

- *Omalizumab*: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de alta afinidad para IgE.
- *Benralizumab*: anticuerpo monoclonal, humanizado dirigido contra la subunidad alfa del receptor de interleucina (IL) 5.

- *Mepolizumab*: anticuerpo monoclonal, humanizado dirigido contra IL-5.
- *Dupilumab*: anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-4. Como esta parte del receptor también es utilizado por IL-13, inhibe la acción tanto de IL-4 como de IL-13.

6.2.4. Dispositivos de inhalación

Además de la selección adecuada del medicamento, para obtener un tratamiento eficaz es crucial la adecuada selección del dispositivo para administrarlo, acorde con la preferencia y capacidad del paciente. Existen inhaladores de dosis medida (también conocidos como aerosoles), inhaladores que emiten una nube de suave dispersión (Respimat®) e inhaladores de polvo seco; además, se pueden administrar algunos medicamentos mediante nebulización, aunque esta vía se usa más frecuentemente en una crisis asmática o en niños preescolares que aún no logran cooperar adecuadamente en el uso de un inhalador de dosis medida con espaciador (cuadro 8).²⁶ Los inhaladores de dosis medida se utilizarán siempre con un espaciador para aumentar el depósito pulmonar. En preescolares será un espaciador con mascarilla y en niños mayores y adultos, solo un espaciador con válvula y boquilla. Los inhaladores de polvo seco existen en dispositivos multi y monodosis; en los de monodosis se tiene que colocar una cápsula para inhalar en el dispositivo antes de cada uso.

≥ 5 años
Inhalador de dosis medida + espaciador es tan efectivo como inhaladores de polvo seco
Recomendamos
 Evidencia: SIGN 1++
 Recomendación: A

Espaciador con inhalador de dosis medida
Recomendamos
 Evidencia: GEMA B
 Menos errores en uso: SIGN 1++

Cuadro 8. Dispositivos de inhalación y sus características según el grupo etario

Paciente	IDM más espaciador	Inhalador polvo seco	Nebulizador
Lactante (< 2 años)	Impredecible	Nunca apropiado	Confiable
	Necesita entrenamiento		Fácil de usar
	Necesita mascarilla bien ajustada		Mascarilla, pero no necesita estar bien ajustada
Preescolar (2-5 años)	Efectivo	No apropiado	Confiable
	Necesita entrenamiento		Fácil de usar
	Necesita mascarilla bien ajustada		Mascarilla, pero no necesita estar bien ajustada
Escolar (> 5 años)	Solo boquilla		Boquilla que se adapta al flujo de respiración
	Efectivo	Efectivo	Fácil de usar
	Necesita entrenamiento	Fácil de usar	Mascarilla, pero no necesita estar bien ajustada
	Solo boquilla	Depósito pulmonar depende del dispositivo	Boquilla que se adapta al flujo de la respiración

IDM = inhalador de dosis medida. Adaptado de referencia 26.

Es importante revisar con el paciente la técnica de inhalación del dispositivo que usa, porque los errores en este aspecto son causa frecuente de asma mal controlada, por ello, dentro de lo posible, es preferible usar el mismo tipo de dispositivo para todo el manejo. Revisar y corregir la técnica en cada consulta mejora el control del asma (GINA A), especialmente cuando hay exacerbaciones o cuando el asma no está bien controlada.

6.3. Manejo farmacológico escalonado del asma

6.3.1. Tratamiento de rescate

Aunque el concepto de asma como enfermedad inflamatoria data de hace más de tres décadas, no fue sino hasta 2019 que GINA emitió recomendaciones en contra del uso de SABA como monoterapia, ya sea de mantenimiento o rescate, en el asma leve con síntomas esporádicos. En 2020, en GEMA 5.0 también se formulan lineamientos en esta dirección, aunque con mayor flexibilidad. Esta recomendación se originó de evidencia conocida durante años acerca del aumento de defunciones por asma con uso de salbutamol como monoterapia (frecuentemente automanejo del paciente).

De tal forma, en asma intermitente se recomienda rescatar con alguna combinación que incluya un CSI, ya sea en el mismo inhalador (budesonida-formoterol o beclometasona-formoterol) o en dos inhaladores separados (dos inhalaciones de SABA, seguido por inhalación de CSI). Para asma con síntomas esporádicos esta recomendación se basa en evidencia extrapolada de pacientes ≥ 12 años con tratamiento de paso 2, en los cuales el número de exacerbaciones graves fue menor con el uso de budesonida-formoterol de rescate en comparación con solo SABA de rescate, ambos sin tratamiento de mantenimiento. Un estudio en 288 niños de cinco a 18 años mostró el mismo beneficio usando como rescate dos inhalaciones adicionales de CSI a demanda cada vez que se inhalaba SABA.²⁷

En relación con el tratamiento en paso 2, en el mismo grupo de estudios se mostró que el número de exacerbaciones graves fue igual con el tratamiento clásico de CSI de mantenimiento y SABA de rescate, que con solo budesonida-formoterol de rescate sin tratamiento de mantenimiento. En este grupo de pacientes con asma leve y síntomas poco frecuentes, se argumentó que la adherencia al manejo de mantenimiento es pobre en numerosas ocasiones. Es importante mencionar que los días sin síntomas y la función pulmonar fueron mejores en el grupo con tratamiento clásico de CSI de mantenimiento; por ello, en MIA 2021 se consideran ambas estrategias como manejo preferido en el paso 2.

Para el paciente con asma leve-moderada persistente que necesita paso 3, el manejo de primera elección de mantenimiento es CSI + LABA. Existen tres opciones de LABA, sin embargo, el único que se puede usar como rescate (y mantenimiento) es el formoterol, por su rápido inicio de acción y porque es un agonista pleno, resultando en una broncodilatación cercana a 100 %. Para el rescate no se puede usar salmeterol porque tiene un inicio de acción lento e incompleto (es un agonista parcial), ni vilanterol por su duración ultralarga. El único LABA que puede ocuparse para la estrategia MART (tratamiento de rescate y mantenimiento, *maintenance and reliever therapy*, paso 3) es formoterol. Con la estrategia MART, la dosis máxima autorizada en un día (de acuerdo con la información internacional para prescribir) es 48 µg de formoterol en combinación con beclometasona y 72 µg en combinación con budesonida (GINA 2020).

Para los pacientes con alguna contraindicación para el uso de β_2 -agonistas o para los que no toleran su uso, el anticolinérgico de acción corta (bromuro de ipratropio en inhalador de dosis medida) podría ser una alternativa para rescate. En México existe la combinación bromuro de ipratropio + salbutamol en un inhalador (Respimat®), pero

no está indicado para estos casos porque contiene la misma dosis de salbutamol que el salbutamol solo; también se cuenta con disponibilidad de bromuro de ipratropio solo. De tal manera, existen tres diferentes opciones para el tratamiento de rescate y dos alternativas en México. La decisión de cuál recomendar dependerá del paso de manejo y del medicamento que se elija para mantenimiento.

6.3.2. Figuras con pasos de tratamiento

Al contemplar así las opciones de tratamiento de mantenimiento y rescate propuestas por MIA, queda claro que la recomendación de cierto manejo de rescate depende de la elección del manejo de mantenimiento. Por ello, en MIA se desarrolló una figura de tratamiento por cada grupo etario, integrando bloques de manejo mantenimiento-rescate, preferido y alternativo, para cada uno de los cinco pasos de tratamiento.

6.4. Tratamiento de adolescentes y adultos (≥ 12 años)

La figura 12 muestra el tratamiento de mantenimiento-control en combinación con el manejo de rescate propuesto en MIA para pacientes ≥ 12 años. En la parte inferior de la figura se encuentran las dosis de CSI para cada una de las diferentes sales, consideradas como dosis baja, media y alta. En asma alérgica se puede agregar inmunoterapia con alérgenos en los pasos 2 a 4, siempre y cuando el asma se encuentre controlada.

6.4.1. Tratamiento paso 1 para pacientes ≥ 12 años, control y rescate

Para el primer paso del tratamiento farmacológico del paciente con asma con síntomas de no más de dos días al mes, también llamada asma con síntomas esporádicos, en MIA se recomienda utilizar CSI(B) + formoterol a demanda en un solo dispositivo o la inhalación de un CSI(B) cada vez que se utiliza un SABA de rescate. Dado que ambas opciones contienen CSI, se pueden considerar opciones de manejo de control (de la inflamación), más no de mantenimiento porque su administración es solamente por razón necesaria. En la justificación de las [Preguntas clínicas 2 y 3](#) se explica la razón por la cual MIA recomienda el manejo de control por razón necesaria de esta forma. En MIA se sugiere eventualmente utilizar SABA como monoterapia en el manejo de rescate, pero solo en pacientes con síntomas leves y muy esporádicos, con función pulmonar normal, que no hayan sufrido una crisis asmática en el último año y sin factores de riesgo para sufrirla. Finalmente, el bromuro de ipratropio, anticolinérgico inhalado de acción corta, es un fármaco alternativo para obtener broncodilatación, pero su inicio de acción es más lento y menos completo. Es de gran utilidad como broncodilatador en los pacientes con contraindicaciones para el uso de β_2 -agonistas (especialmente por cardiopatías).

Rescate con CSI + formoterol
Recomendamos
Evidencia: GINA B, GEMA B
Recomendación: **✗**

Rescate con CSI(B) + SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B, GEMA B
Recomendación: **✗**

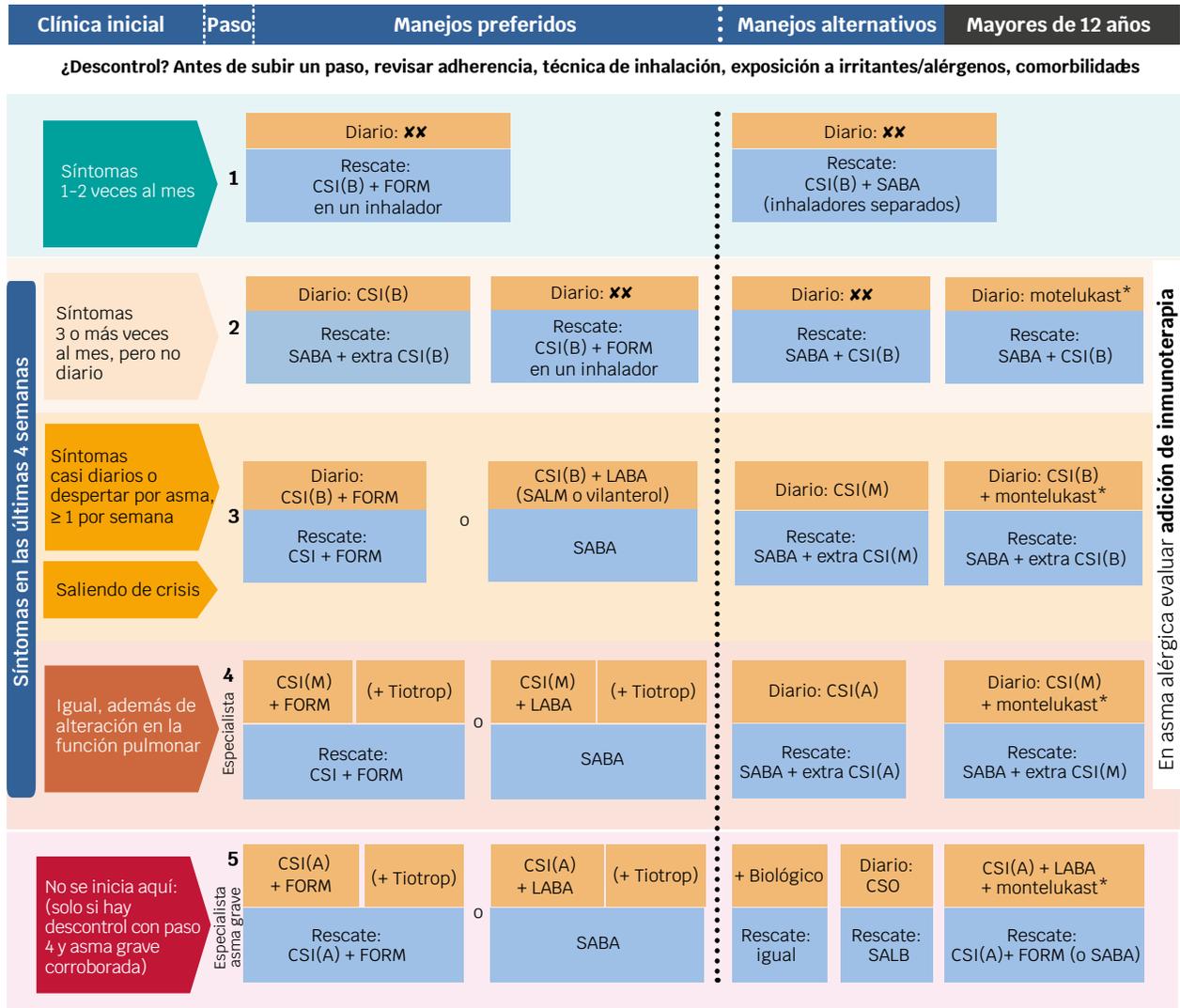
Rescate con SABA
Sugerimos uso condicional
Evidencia: BTS/SIGN 1++,
GEMA B, GINA A (Contra)
Recomendación: BTS A

Rescate con anticolinérgico
Sugerimos uso condicional
Evidencia: BTS/SIGN 1+,
GEMA D
Recomendación: **✗**

6.4.2. Tratamiento paso 2 para pacientes ≥ 12 años, control y rescate

En MIA se creó la “regla 3-2-1”, conforme la cual se iniciará tratamiento de mantenimiento con CSI cuando el paciente reúna los siguientes criterios (figura 8):

- 3 o más días con síntomas al mes.
- 2 o más ciclos cortos de corticosteroide sistémico (por al menos tres días en cada evento) durante el último año.
- 1 o más veces ha sido hospitalizado por asma en el último año.



CSI = corticosteroide inhalado

CSI(A) = CSI dosis alta

CSI(B) = CSI dosis baja

CSI(M) = CSI dosis media

CSO = corticosteroide oral

FORM = formoterol

LABA = β2-agonista de acción prolongada (salmeterol o vilanterol)

SABA = β2-agonista de acción corta

Tiotrop = bromuro de tiotropio

* Especialmente con rinitis alérgica y con la advertencia al paciente de los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos

Dosis equivalencia (dosis diaria)	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta	Inhalador extrafino: se administra la mitad de la dosis
BDP, BUD	100-400 µg/día	> 400-800 µg	> 800 µg	BDP = dipropionato de beclometasona BUD = budesonida FLUT-prop = propionato de fluticasona FLUT-Fur = furoato de fluticasona MOM = mometasona CICLO = ciclesonida
FLUT-prop, MOM, CICLO	50-250 µg/día	> 250-400 µg	> 400 µg	
FLUT-Fur	xx	100 µg	200 µg	

Figura 12. Pasos en el manejo farmacológico del asma en pacientes ≥ 12 años. Para un paciente sin tratamiento de mantenimiento, la columna de la izquierda indica al médico en qué paso iniciar según la presentación clínica inicial (síntomas en las últimas cuatro semanas). En medio se indica el manejo preferido y del lado derecho, los manejos alternativos. En un paciente descontrolado, antes de subir de paso siempre es necesario revisar adherencia al tratamiento, técnica de inhalación, exposición a irritantes o alérgenos y comorbilidades. La barra vertical a la derecha indica en qué pasos considerar agregar inmunoterapia en pacientes con asma alérgica. En la parte inferior, las dosis de corticosteroides inhalados.

En pacientes de 12 años y mayores con asma en paso 2 de tratamiento existen dos opciones de primera elección. Una es el uso diario de dosis bajas de CEI, sobre todo para disminuir los síntomas, pero también el riesgo de exacerbaciones graves, de hospitalizaciones, los síntomas inducidos por el ejercicio y para mejorar la función pulmonar.

Pregunta clínica 4 Junto con este manejo de CSI (B) diario recomendamos como tratamiento de rescate dos inhalaciones adicionales de CSI(B) cada vez que se ocupe SABA. Como alternativa con mayor frecuencia de crisis asmáticas a largo plazo sugerimos rescatar solo con SABA. **Pregunta clínica 5**

Un manejo alternativo de control con mantenimiento son los antileucotrienos. Son menos eficaces que los CSI, pueden ser utilizados cuando los pacientes presentan EA con los CSI o en pacientes con asma muy leve y rinitis alérgica concomitante. Sin embargo, recientemente la FDA emitió una alerta acerca de la posibilidad de EA neuropsiquiátricos graves con los antagonistas de los receptores de leucotrienos, en pacientes susceptibles a presentarlos probablemente por predisposición genética (apartado 6.2.2). Por ello, en MIA se sugiere no usar antileucotrienos, si bien tienen un leve efecto antiinflamatorio. Cuando el médico considere que el paciente puede ser candidato para estos, debe tomar en cuenta este riesgo.

Existe otra opción de primera elección para el paso 2 muy efectiva para reducir la frecuencia de crisis asmáticas, especialmente útil para pacientes que prefieren no inhalar diariamente CSI o para pacientes con pobre adherencia que pueden correr el riesgo de terminar por solo usando SABA de rescate. En ellos sugerimos dar manejo de control únicamente con el rescate con CSI + formoterol en un inhalador, con la finalidad de reducir el riesgo de exacerbaciones graves, inminentes cuando se sigue utilizando solo SABA. Como otra opción de control con rescate sugerimos el uso de dos inhalaciones de CSI(B) siempre que se utilice SABA de rescate, igual que en el paso 1.

6.4.3. Tratamiento paso 3 para pacientes ≥ 12 años, control y rescate

En pacientes con síntomas iniciales frecuentes, varios días por semana, es preferible iniciar con el tratamiento paso 3 (opinión del experto). También en pacientes no controlados con tratamiento paso 2. Al encontrarse frente a un paciente con pobre control, antes de decidir subir al siguiente paso del tratamiento siempre se debe revisar primero la técnica inhalatoria y la adherencia al manejo. Existe una herramienta validada para detectar mala adherencia: Test de Adhesión al Inhalador²⁸ (<https://www.taitest.com>). El manejo de control recomendado en este paso es mantenimiento con CSI(B) + LABA diariamente. **Pregunta clínica 6** Para LABA se tienen tres opciones: formoterol, salmeterol o vilanterol.

Como manejo alternativo, para el control en paso 3, pero con menor eficacia que CSI(B) + LABA, se puede considerar duplicar la dosis del CSI a dosis media, CSI(M), o usar un antileucotrieno en combinación con el CSI(B), pero nuevamente recordamos la advertencia de caja negra para los antileucotrienos (apartado 6.2.2).

En cuanto al tratamiento de rescate, **Pregunta clínica 7** aplica lo mencionado en los pasos 1 y 2: si se opta por mantenimiento con CSI(B) + formoterol, se puede utilizar el mismo inhalador de mantenimiento y rescate (técnica MART), especialmente en los pacientes con crisis asmáticas. En comparación con el rescate con SABA en adolescentes y adultos, más de 15 estudios mostraron una reducción en la frecuencia de presentación de crisis con la técnica MART. Como alternativa se puede rescatar con CSI cada vez que se utiliza SABA (en pacientes con CSI como mantenimiento o solo con SABA).

Diario CSI(B)
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1++, GINA, GEMA A
Recomendación: A

Rescate CSI-SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B
Recomendación: ✘

Rescate SABA
Sugerimos
Evidencia: SIGN 1++
Recomendación: A

Diario antileucotrienos
No sugerimos
Evidencia eficacia: SIGN 1++
GINA B, pero advertencia caja negra
GEMA B a favor

Control con rescate con CSI(B) + formoterol
Recomendamos
Evidencia: GINA A, GEMA B, D
Recomendación: ✘

Control con rescate con CSI(B) + SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B
Recomendación: ✘

Diario CSI(B) + formoterol
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1++, GINA A, GEMA A
Recomendación: A

Diario CSI(M)
Sugerimos
Evidencia: SIGN 1+, GINA A, GEMA A
Recomendación: ✘

CSI(B) + antileucotrienos
No sugerimos
Eficacia: SIGN 1+
GINA A, pero con advertencia

CSI(B) + formoterol Mantenimiento y rescate (MART)
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1++, GINA A, GEMA A
Recomendación: ✘

6.4.4. Tratamiento paso 4 para pacientes ≥ 12 años, control y rescate

En los pacientes que al inicio de la enfermedad diariamente presentan síntomas o los no controlados con tratamiento paso 3, se pasará a tratamiento paso 4, subiendo la cantidad del CSI. Así, de CSI(B) + LABA se escala a CSI(M) + LABA. Si aun así no se controla el asma, a partir de este paso se puede agregar un LAMA, como tiotropio (para más detalles ver apartado 7.8.1). En los pacientes que recibieron CSI(M) como monoterapia, el ajuste recomendado será agregar un LABA. Solo en aquellos con contraindicación para $\beta 2$ -agonistas (por ejemplo, por cardiopatía isquémica especialmente con arritmias cardíacas o intervalo QT alargado) se podría subir a CSI(A) o agregar un segundo controlador no LABA, como tiotropio o montelukast, con la advertencia correspondiente respecto a este último. Hay que tomar en cuenta que existe mayor riesgo de efectos colaterales por carga corticoide con una dosis superior a 800 μg diarios de beclometasona-budesonida, comparable a 400 μg de fluticasona-mometasona-ciclesonida (apartado 8).

6.5. Tratamiento para pacientes de 4 a 11 años

En la figura 13 se ilustra el tratamiento de mantenimiento-control en combinación con el manejo de rescate propuesto en MIA para pacientes de 4 a 11 años. En la parte inferior de la figura se encuentran las dosis de CSI correspondientes a cada una de las diferentes formulaciones, consideradas como dosis baja, media y alta para niños. En asma alérgica se puede agregar inmunoterapia con alérgenos en los pasos 2 a 4, siempre y cuando el asma se encuentra controlada.

6.5.1. Tratamiento paso 1 para niños de 4 a 11 años, control y rescate

En niños con síntomas iniciales poco frecuentes, dos o menos veces al mes, con función pulmonar normal y sin factores de riesgo para futuras crisis asmática, recomendamos utilizar la técnica de control mediante el rescate, dando CSI(B) siempre que se utilice SABA.  Preguntas clínicas 8 y 9 Aunque sugerimos manejar eventualmente CSI(B) como mantenimiento diario y rescatar con CSI + SABA, en este grupo de pacientes con pocos síntomas suele ser pobre la adherencia a un tratamiento diario.

Otra alternativa en este grupo de niños con muy pocos síntomas y sin factores de riesgo podría ser solo rescatar con SABA, pero no será la opción más favorecedora, por lo expresado en paso 1 en pacientes ≥ 12 años.

Otra opción de control mediante rescate puede ser CSI(B) + formoterol en un solo inhalador, pero en MIA se indica como punto de buena práctica dado que la evidencia es extrapolada y las guías de referencia aún no la mencionan en este grupo de edad. Aunque en México la combinación budesonida-formoterol se encuentra autorizada desde los cuatro años, no se ha establecido su autorización como tratamiento de rescate.

6.5.2. Tratamiento paso 2 para niños de 4 a 11 años, control y rescate

En los niños de 4 a 11 años en quienes se cumplen los criterios para tratamiento de mantenimiento (“regla 3-2-1”, apartado 6.4.2), se recomienda utilizar CSI(B) para mejorar el control de los síntomas y la función pulmonar, así como para disminuir el riesgo de crisis y hospitalizaciones. En los niños manejados de esta forma sugerimos que el rescate se lleve a cabo con CSI, siempre que se administre SABA.  Preguntas clínicas 10 y 11

Solo rescate con CSI(B) + SABA
Recomendamos
Evidencia: GINA B
Recomendación: \times

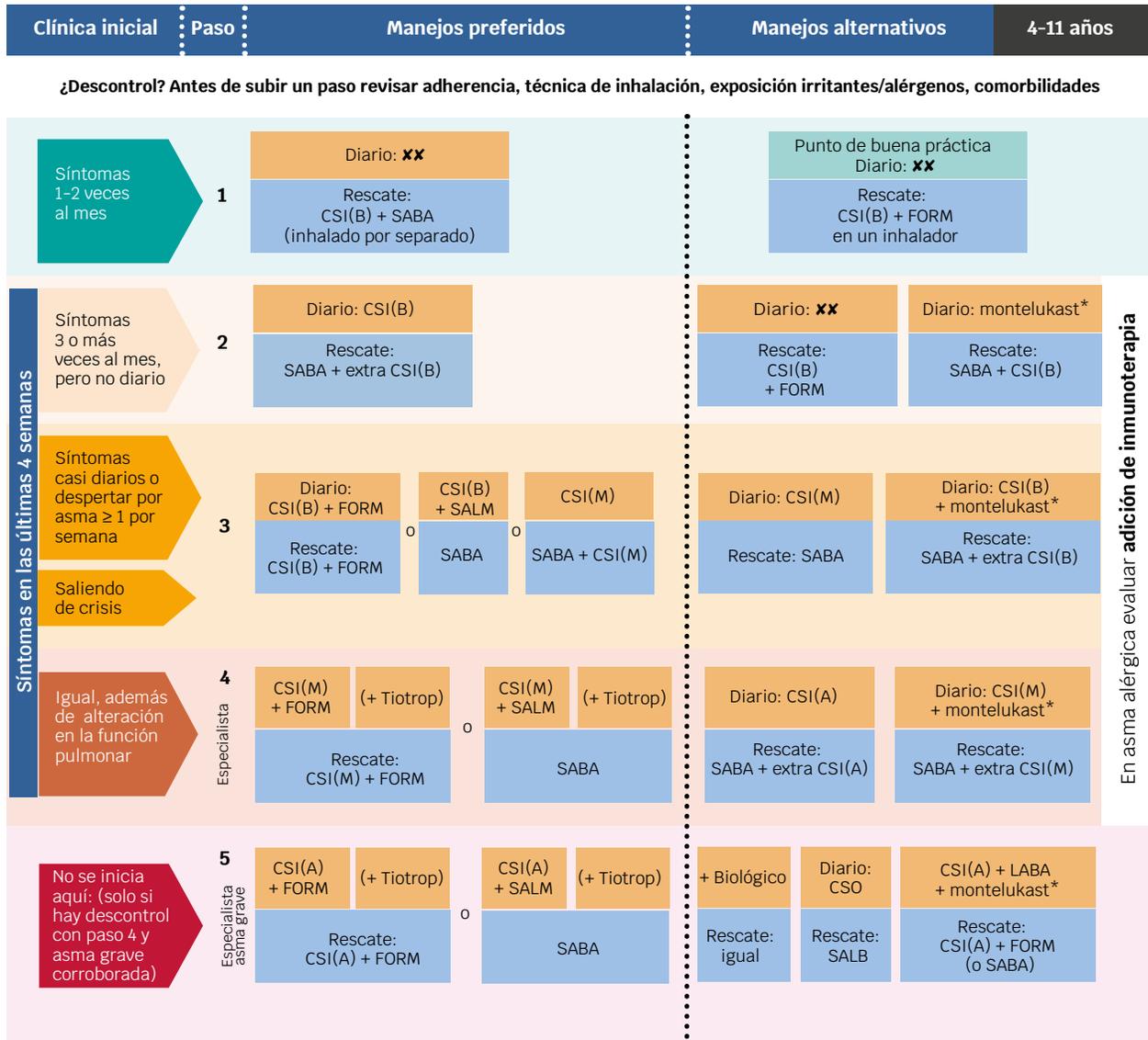
Diario CSI(B)
Sugerimos
Evidencia: GINA B, GEMA B
Recomendación: R1

Control con rescate CSI(B) + formoterol
Punto de buena práctica

SABA solo rescate
Sugerimos uso condicional
Evidencia: SIGN 1+, GEMA A, GINA B contra
Recomendación: B

Diario CSI(B)
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1+, GINA y GEMA A
Recomendación: A

Control con rescate CSI-SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B
Recomendación: \times



CSI = corticosteroide inhalado
 CSI(A) = CSI dosis alta
 CSI(B) = CSI dosis baja
 CSI(M) = CSI dosis media
 CSO = corticosteroide oral
 FORM = formoterol
 LABA = β2-agonista de acción prolongada
 SABA = β2-agonista de acción corta
 SALM = salmeterol
 Tiotrop = bromuro de tiotropio

*Montelukast especialmente con rinitis alérgica y con la advertencia al paciente de los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos

Dosis equivalencia (dosis diaria)	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
BDP, BUD	50-200 µg/día	> 200-400 µg	> 400 µg
FLUT, MOM, CICLO	50-100 µg/día	> 100-250 µg	> 250 µg

Inhalador extrafino: se administra la mitad de la dosis
 BDP = dipropionato de beclometasona
 BUD = budesonida
 FLUT = fluticasona
 MOM = mometasona
 CICLO = ciclesonida

Figura 13. Pasos en el manejo farmacológico del asma en pacientes de 4 a 11 años. Para un paciente sin tratamiento de mantenimiento, la columna de la izquierda orienta al médico en qué paso iniciar según la presentación clínica inicial (síntomas en las últimas cuatro semanas). En medio se indica el manejo preferido y del lado derecho, los manejos alternativos. En un paciente descontrolado, antes de subir de paso siempre deberá revisarse adherencia al tratamiento, técnica de inhalación, exposición a irritantes/alérgenos y comorbilidades. La barra vertical a la derecha indica en qué pasos considerar agregar inmunoterapia en pacientes con asma alérgica. En la parte inferior, las dosis de corticosteroides inhalados.

Si bien montelukast es un antiinflamatorio que podría tener eficacia en algunos pacientes con asma leve que requieren tratamiento paso 2, tanto en GINA como en MIA se sugiere no utilizarlo debido al riesgo de síntomas neuropsiquiátricos (apartado 6.2.2). Cuando el médico decida que los beneficios superan este riesgo de EA graves, en MIA se aconseja explicar detalladamente a los padres los síntomas de alarma que deben vigilar en el paciente y cuándo contactar al médico para interrumpir el medicamento y cambiarlo por otro.

La alternativa es el manejo de control únicamente utilizando rescate con CSI(B), siempre que se utilice SABA para disminuir el riesgo de exacerbaciones en pacientes con poca adherencia al tratamiento. Como punto de buena práctica y con base en evidencia extrapolada, en MIA se menciona la posibilidad de usar la combinación en un solo dispositivo de CSI(B) + formoterol para el control con rescate. **Pregunta clínica 10** Respecto al uso de CSI + formoterol a partir de los cuatro años de edad, en México existe aprobación únicamente para budesonida + formoterol, pero como medicación de mantenimiento. El uso de esta combinación como rescate es aún una indicación fuera del uso aprobado en México (apartado 6.5.1); la combinación beclometasona + formoterol solo está aprobada para adultos.

6.5.3. Tratamiento pasos 3 y 4 para niños de 4 a 11 años, control y rescate

En pacientes de cuatro a 11 años sin tratamiento previo con síntomas casi diariamente y que están saliendo de una crisis asmática o que no se controlan con tratamiento paso 2, recomendamos cualquiera de los dos tratamientos de primera opción para paso 3 en este grupo de edad: CSI(B) + LABA en un solo dispositivo o incrementar a CSI(M), dado que ambas estrategias se consideran como opciones eficaces en este grupo etario. Si se elige la terapia sinérgica, CSI(B) + LABA, con formoterol como LABA de mantenimiento, el rescate se podría dar con el mismo inhalador siguiendo la estrategia MART. **Preguntas clínicas 12 y 13** Actualmente, la terapia MART está solo aceptada para individuos ≥ 12 años en las guías de referencia; sin embargo, se puede utilizar LABA a partir de los cuatro años y existe un estudio controlado con asignación aleatoria que mostró que la terapia MART en niños de cuatro a 11 años se asoció a menor riesgo de crisis asmáticas. Por ello, en MIA se sugiere rescatar con el mismo inhalador CSI + formoterol o rescatar con SABA. Si el LABA es salmeterol, el rescate siempre será con SABA.

Si el médico optó por CSI(M) como mantenimiento, se sugiere rescatar con SABA y con una inhalación adicional del CSI(M) al mismo tiempo (rescate CSI + SABA en inhaladores separados).

Aunque algunas guías de referencia todavía mencionan como opción CSI(B) + montelukast de mantenimiento, en MIA se sugiere no utilizar esta alternativa, por las razones expuestas sobre el uso de antileucotrienos.

En los niños de cuatro a 11 años con asma sin tratamiento, con síntomas diarios y con alteración en la función pulmonar, se deberá prescribir el paso 4 del tratamiento, al igual que en el niño que no se controla con el paso 3. El paso 4 es semejante al paso 3, pero con mayor dosis de CSI: en la terapia sinérgica quedará con CSI(M) + LABA o en la monoterapia con dosis alta de CSI. Para el tratamiento de rescate aplica lo mencionado para el paso 3.

En pacientes ≥ 6 años se puede optar por agregar un tercer controlador: un anticolinérgico de acción prolongada, como el bromuro de tiotropio. En MIA se considera que se debe reservar el uso de los agentes biológicos para los pacientes con asma grave que necesitan el paso 5 para su control (apartado 7).

Montelukast
No sugerimos
Evidencia: GINA A
(menos efectivo que CSI con-
tinuo), SIGN
Recomendación: BTS B

Control con rescate
CSI(B) + SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B
Recomendación: ✕

Control con rescate
CSI(B) + formoterol
Punto de buena práctica

Diario CSI(B) + LABA
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1++, GINA A,
GEMA A
Recomendación: A

Diario CSI(M)
Recomendamos
Evidencia: GINA A, GEMA A
Recomendación: ✕

Rescate CSI + formoterol
Sugerimos
Evidencia: SIGN 1++, GINA A,
GEMA B
Recomendación: ✕

Rescate SABA
Sugerimos
Evidencia: SIGN 1+, GEMA A
Recomendación: B

Rescate CSI + SABA
Sugerimos
Evidencia: GINA B

Diario CSI + montelukast
No sugerimos
Evidencia: GINA A,
GINA advertencia caja negra,
SIGN 1++ B a favor

6.6. Tratamiento para niños ≤ 3 años

Finalmente, en la figura 14 se muestra el tratamiento de mantenimiento-control en combinación con el manejo de rescate propuesto en MIA para preescolares ≥ 3 años. En la parte inferior de la figura se encuentran las dosis de CSI para cada una de las diferentes formulaciones, consideradas como dosis baja, media y alta para niños, las mismas que para niños mayores.

La mayoría de los preescolares con asma tienen el endotipo de asma alérgica. Existen escasos estudios de inmunoterapia con alérgenos (ITA) en asma en este grupo etario, la mayoría de ellos no controlados,^{29,30} razón por la cual no se puede recomendar en este grupo etario, a no ser que exista una rinitis alérgica (RA) comórbida. Es probable que por ese motivo, las guías de referencia para MIA no mencionen la ITA para esta edad. La Guía Mexicana de Inmunoterapia (GUIMIT 2019)³¹ y los lineamientos para el tratamiento de asma en niños de CENETEC⁴ sugieren ITA sublingual a partir de los tres años en casos selectos de asma y RA con clara sensibilización a aeroalérgenos y síntomas en consecuencia.

6.6.1. Tratamiento paso 1 para niños ≤ 3 años, control y rescate

El manejo inicial será paso 1 en los preescolares con síntomas muy esporádicos que no tienen factores de riesgo para crisis (incluidos los que no han tenido ninguna crisis asmática los últimos 12 meses) y sin síntomas entre exacerbaciones. En estos niños, aún con el Índice Predictivo para Asma Modificado positivo (apartado 5.1) no existe evidencia de que algún tratamiento de mantenimiento del paso 1 favorezca la evolución. La mayoría presentará episodios secundarios a infecciones virales respiratorias. Por ello, al igual que en las guías de referencia, en MIA se sugiere el manejo de CSI en dosis altas (500 a 1000 µg de budesonida cada 12 horas por siete días), únicamente durante los cuadros agudos como manejo de control en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas leves y moderadas y con Índice Predictivo para Asma Modificado positivo, para disminuir la gravedad y duración de las exacerbaciones. **?** **Pregunta clínica 14** En caso de exacerbaciones más frecuentes o graves, se prefiere iniciar paso 2 como prueba terapéutica.

Para rescate, **?** **Pregunta clínica 15** en MIA se sugiere como primera opción SABA, aunque la evidencia en este grupo etario es muy limitada. Por evidencia extrapolada, en MIA se deja como alternativa rescatar con CSI cada vez que se use SABA —CSI(B) + SABA— en dos dispositivos separados. El uso de dosis baja de budesonida + formoterol, como se recomendó en niños mayores y adultos, se considera como punto de buena práctica a partir del paso 4 de tratamiento, porque la evidencia es extrapolada y, además, la indicación de budesonida + formoterol en este grupo de edad no está autorizada en México y queda bajo responsabilidad del médico especialista.

6.6.2. Tratamiento paso 2 para niños ≤ 3 años, control y rescate

Se manejará el paso 2 en preescolares con síntomas sugestivos de asma y síntomas tres o más veces en tres meses o con factores de riesgo para crisis de asma futuras y con Índice Predictivo para Asma Modificado positivo, al igual que en los niños no controlados con paso 1. Para el paso 2, en MIA se recomienda el uso diario de CSI(B) de mantenimiento. **?** **Pregunta clínica 16** Sugerimos no utilizar montelukast de mantenimiento (apartado 6.2.2) o nunca prescribirlo sin dar una clara explicación a los padres o tutores acerca de los posibles efectos colaterales neuropsiquiátricos graves.

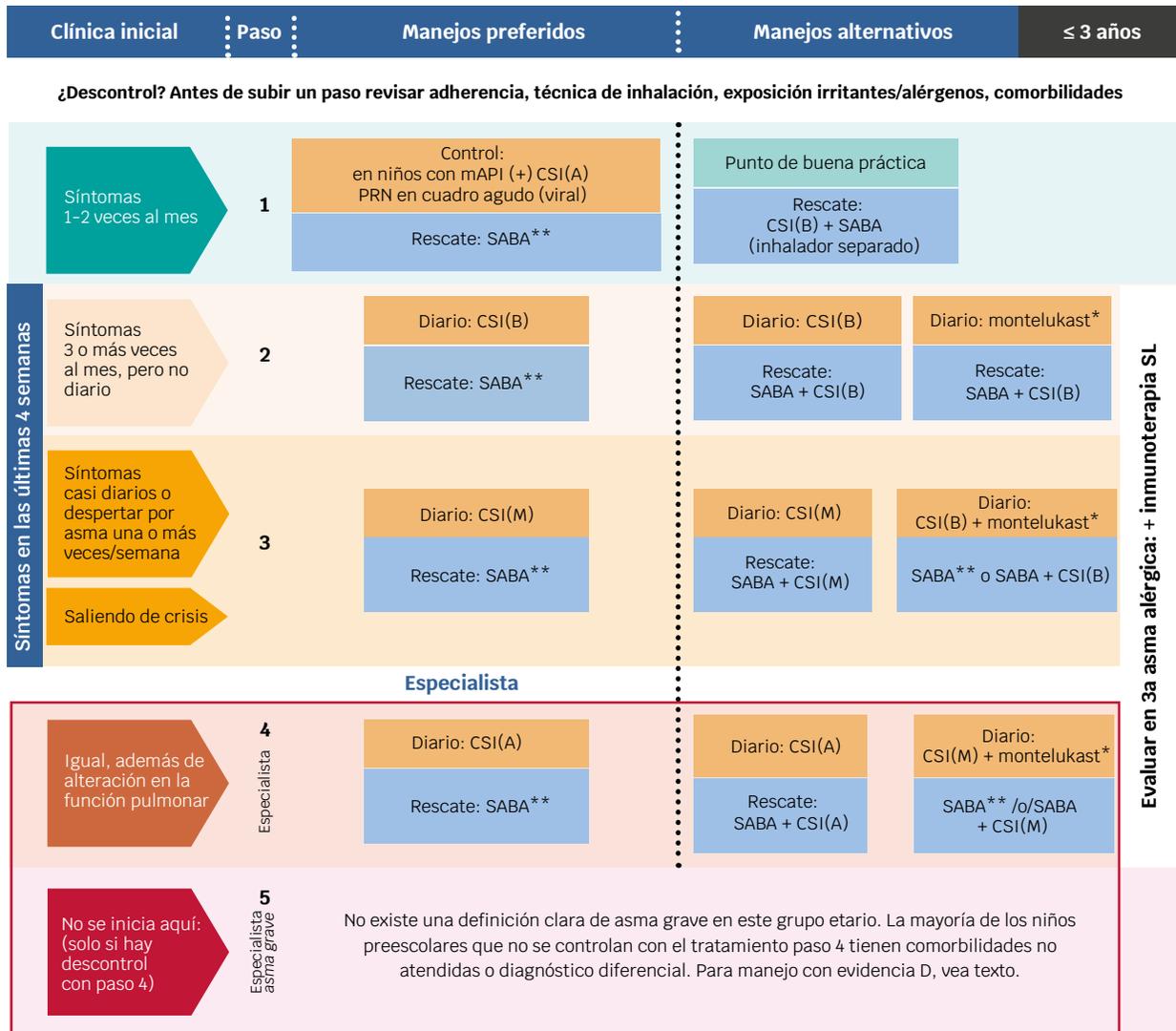
Control CSI(A) nebulizado
Sugerimos por razón necesaria
Evidencia: GINA D GEMA B

Rescate SABA
Sugerimos
Evidencia: SIGN 4, GINA D
GEMA A
Recomienda: BTS D

Rescate SABA + CSI (inhalador separado)
Sugerimos
Punto buena práctica

Diario CSI(B)
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1++, GINA A, GEMA A
Recomienda: A, R1, D

Diario montelukast
No sugerimos
Evidencia: BTS 1+
Recomienda: ✗ ✗



PRN = por razón necesaria
 CSI = corticosteroide inhalado
 CSI(A) = CSI dosis alta
 CSI(B) = CSI dosis baja
 CSI(M) = CSI dosis media
 CSO = corticosteroide oral
 FORM = formoterol
 LABA = β2-agonista de acción prolongada (salmeterol o vilanterol)
 SABA = β2-agonista de acción corta
 Tiotrop = bromuro de tiotropio

*Especialmente con rinitis alérgica y advirtiendo al paciente de los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos

**No existe evidencia para agregar CSI al rescate con SABA en este grupo etario, la evidencia es extrapolada; por ello, SABA persiste como manejo preferido.

Dosis equivalencia (dosis diaria)	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
BDP, BUD	50-200 µg/día	> 200-400 µg	> 400 µg
FLUT, MOM, CICLO	50-100 µg/día	> 100-250 µg	> 250 µg

Inhalador extrafino: se administra la mitad de la dosis
 BDP = dipropionato de beclometasona
 BUD = budesonida
 FLUT = fluticasona
 MOM = mometasona
 CICLO = ciclesonida

Figura 14. Pasos en el manejo farmacológico del asma en pacientes ≤ 3 años. Para el paso 5, la evidencia es muy limitada; se dará manejo según la evidencia disponible y el juicio del experto (apartado 7.10). Para un paciente sin tratamiento de mantenimiento, la columna de la izquierda orienta al médico en qué paso iniciar según la presentación clínica inicial (síntomas en las últimas cuatro semanas). En medio se indica el manejo preferido y del lado derecho, los manejos alternativos. En un paciente descontrolado, antes de subir de paso siempre deberá revisarse adherencia al tratamiento, técnica de inhalación, exposición a irritante o alérgenos y comorbilidades. La barra vertical a la derecha indica en qué pasos considerar agregar inmunoterapia en pacientes con asma alérgica. En la parte inferior, las dosis del corticosteroide inhalado. mAPI = Modified Asthma Predictive Index.

Como rescate, en MIA se sugiere prescribir SABA, porque es el único medicamento de rescate con evidencia en este grupo de edad. Como punto de buena práctica se indica el rescate con SABA + CSI, dos inhalaciones de CSI(B) cada vez que se administra SABA, en dos inhaladores separados.  [Pregunta clínica 17](#)

6.6.3. Tratamiento pasos 3 y 4 en niños ≤ 3 años, control y rescate

Se manejará el paso 3 en los preescolares con síntomas sugestivos de asma durante varios días por semana, al igual que en los niños no controlados con paso 2. Respecto a los tratamientos pasos 3 a 5 en este grupo de edad, la evidencia es muy escasa, no existe o se extrapola de otros grupos etarios, especialmente en los medicamentos controladores que se agregarán al corticosteroide, como LABA, montelukast o tiotropio.

De tal forma, en MIA se recomienda el uso diario de CSI(M) de mantenimiento para el paso 3.  [Pregunta clínica 18](#) Eventualmente, puede agregarse LABA al CSI(B) de mantenimiento como punto de buena práctica. Sugerimos no agregar montelukast al CSI de mantenimiento (apartado 6.2.2) o, por lo menos, nunca prescribirlo sin una clara explicación a los padres o tutores acerca de los posibles efectos colaterales neuropsiquiátricos graves.

Como manejo de rescate, en MIA se sugiere el uso de SABA porque es el único medicamento con evidencia en estos niños. Sin embargo, como punto de buena práctica, al extrapolar evidencia en niños de mayor edad, los expertos de MIA sugieren el uso de CSI + SABA en dos inhaladores.  [Pregunta clínica 19](#)

Para el manejo de paso 4 en preescolares, se recomienda referir al especialista. La medicación de primera elección será dosis baja de CSI y como alternativa CSI(M) + montelukast o medicación de paso 5 + LABA, si bien para ninguna existe evidencia sólida y el uso CSI + formoterol constituye una indicación no autorizada en este grupo de edad. Un pequeño estudio multinacional de 102 niños con asma entre uno a cinco años de edad mostró que una dosis de 2.5 o 5 μg diarios de tiotropio es segura y tiene la potencia de reducir el riesgo de exacerbaciones en comparación con placebo.³² Por ello, en MIA se considera como alternativa agregar tiotropio a partir del paso 4 en niños preescolares, aunque su uso está autorizado en México a partir de los seis años.

6.7. Asma alérgica: inmunoterapia con alérgenos

La ITA es un complemento terapéutico efectivo para el manejo en pacientes con asma alérgica controlada y con confirmación de sensibilización mediada por IgE por aeroalérgenos clínicamente relevantes, por lo que en MIA se sugiere considerarla en algunos pacientes con asma alérgica (confirmada por alergólogo) controlada en pasos 2 a 4 del tratamiento. Se empleará inmunoterapia por vía subcutánea (ITSC) a partir de los cinco años y en forma sublingual (ITSL) a partir de los tres años.

El uso de ITA en asma ha sido motivo de controversia entre los diferentes especialistas que tratan a estos pacientes. Un punto de acuerdo relevante de los expertos de MIA es que la ITA no es un tratamiento antiasmático *per se* (ya que asma y alergia son dos entidades diferentes, si bien coexisten frecuentemente), sino un complemento para el manejo de los pacientes en los cuales la inflamación en el asma tiene un componente alérgico.

Anteriormente, la indicación tradicional de ITA en asma se limitaba a fines preventivos en pacientes con RA o rinoconjuntivitis alérgica para reducir la probabilidad de desarrollar asma. Sin embargo, en la última década se demostró su utilidad para disminuir síntomas de asma, necesidad de CSI y medicación de rescate, hiperreactividad de la vía

Rescate SABA
Sugerimos
Evidencia: SIGN 4, GINA D, GEMA A
Recomienda: BTS D

Rescate SABA + CSI
Punto buena práctica

Rescate CSI + formoterol
Punto buena práctica

Diario CSI(M)
Recomendamos
Evidencia: SIGN 1+, GINA C, GEMA A
Recomienda: ✕

Diario CSI(M) + LABA
Punto buena práctica especialista

Diario CSI(M) + montelukast
No sugerimos
Evidencia: GINA D
Recomienda: ✕✕

Rescate SABA
Sugerimos
Evidencia: SIGN 4, GINA D, GEMA A
Recomienda: BTS D

Rescate SABA + CSI (inhalador separado)
Punto buena práctica

Rescate CSI + FORM (mismo inhalador)
Punto buena práctica

ITSC para ≥ 5 años
Sugerimos
Evidencia: BTS 1++, GINA D, GEMA A
Recomienda: GINA, GEMA R2; BTS No>

ITSL para ≥ 3 años
Sugerimos
Evidencia: BTS 1++, GINA B, GEMA B
Recomienda: GINA, GEMA R1, BTS no

aérea (BTS/SIGN 1+++), mejorar la calidad de vida y prevenir nuevas sensibilizaciones. La evidencia del efecto de la ITA para mejorar la función pulmonar es escasa y no concluyente. Un estudio latinoamericano apunta a un probable efecto económico favorable al manejar ITA con ácaros en asma alérgica.³³

A diferencia de la farmacoterapia, los efectos benéficos de un esquema de tres años de ITA pueden perdurar por meses o años después de terminarla (GEMA, evidencia B), ya que modifica los mecanismos inmunológicos subyacentes y, con ello, la historia natural de las enfermedades alérgicas.

Ponderando la evidencia y las recomendaciones en las guías de referencia **Pregunta clínica 20** y acorde con la amplia experiencia mexicana con ITSC e ITSL en asma, complementada con la información de la actualización 2020 de la Guía de Práctica Clínica de Tratamiento del Asma en Edad Pediátrica del CENETEC y la Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019,^{4,31} en MIA se sugiere referir al alergólogo para considerar ITA.

La ITA es un tratamiento que generalmente es seguro y bien tolerado, aunque en raras ocasiones puede originar reacciones adversas sistémicas (incluso graves), sobre todo la ITSC. La ITSL, por otro lado, tiene mucho mejor perfil de seguridad. La ITA no debe iniciarse cuando los síntomas de asma no estén controlados y se interrumpirá temporalmente si se pierde el control del asma (en cualquier nivel de gravedad), para reducir la posibilidad de EA.

La decisión de usar ITA en asma se debe tomar en conjunto con el médico alergólogo, quien es el responsable de prescribirla y supervisarla, ya que no todos los pacientes con asma alérgica son candidatos para este tratamiento. Además de la adecuada selección de los pacientes, del diagnóstico cuidadoso y de la selección correcta de los alérgenos por incluir en la ITA, otros determinantes de éxito son el buen apego terapéutico y el uso de extractos bien caracterizados, de adecuada potencia y, de ser posible, estandarizados.

ITSC efectos adversos
Evidencia: BTS 1++
ITSL bien tolerada
GEMA: B

6.8. Monitoreo del tratamiento y disminución progresiva

Para monitorear el tratamiento se observará el control de los síntomas, utilizando el ACT (apartado 5.3.1), la función pulmonar y los datos de inflamación bronquial con biomarcadores. En cuanto a estos últimos, solo se considera que la FeNO podría ser de utilidad para el monitoreo, además de ser un buen marcador para el apego.³⁴

6.8.1. Biomarcadores para monitoreo del tratamiento

De los biomarcadores mencionados como apoyo en el diagnóstico del asma, eosinófilos en sangre periférica o en esputo, IgE total o específica y FeNO, en MIA solo se sugiere utilizar este último en los lugares donde se cuenta con el equipo y el personal capacitado para su realización, dado que se correlaciona con el nivel de inflamación eosinofílica bronquial. **Pregunta clínica 21**

Monitoreo FeNO
Sugerimos
Evidencia: BTS 1++, GINA A,
GEMA C
Recomienda: BTS B, GEMA C

6.8.2. Cómo realizar la disminución de la medicación

Después de haber logrado un buen control del asma durante por lo menos tres meses, con una buena función pulmonar, se podría intentar el descenso gradual del tratamiento farmacológico. El objetivo principal es encontrar el tratamiento mínimo efectivo para mantener el control de los síntomas, sin exacerbaciones, minimizando los costos y EA

del tratamiento. Otro objetivo es lograr que los pacientes continúen con el tratamiento de control, con una dosis suficiente del CSI.

La disminución gradual dependerá del tratamiento actual, factores de riesgo y preferencia del paciente. Entre los factores de riesgo para presentar exacerbaciones durante el proceso se encuentran el antecedente de exacerbaciones o visitas a urgencias en el año previo y una función pulmonar reducida (VEF₁); otros factores son FeNO elevada, hiperreactividad de la vía aérea y eosinofilia en esputo.

No se debe intentar la reducción de la medicación si el paciente cursa con una infección respiratoria, tiene algún viaje programado o en mujeres embarazadas. Se debe garantizar que el paciente se encuentre comprometido, tener un monitoreo de los síntomas, función pulmonar y factores de riesgo; en lo posible, proporcionar un plan de acción por escrito para el manejo de las exacerbaciones.

En general, se recomienda disminuir la dosis del CSI de 25 a 50 % en intervalos de tres meses, lo que se ha demostrado que es seguro y factible para la mayoría de los pacientes. Después de disminuir la dosis del CSI se deben suspender los segundos controladores (LAMA, antileucotrienos, LABA).

6.8.2.1. Disminución gradual por pasos

- *Paso 5:* para los pacientes con CSI(A) + LABA + CSO, primero se disminuirá la dosis del CSO (evidencia D), después se dará el CSO en días alternos (evidencia D). De contar con FeNO o esputo inducido, se puede intentar disminuir el CSO de acuerdo con la evidencia de inflamación (evidencia B).
- *Paso 4:* de tener CSI(M) + LABA, se debe disminuir la dosis del CSI a 50 % (evidencia B), porque si se suspende el LABA existe mayor riesgo de exacerbaciones (evidencia A). Si la combinación que se está utilizando es CSI + formoterol, se debe disminuir 50 % la dosis de CSI y continuar con CSI + formoterol también como terapia de rescate (evidencia D). También si el paciente está recibiendo CSI(A) + otro controlador (antileucotrieno), se debe disminuir 50 % la dosis del CSI y continuar con el segundo controlador (evidencia B).
- *Paso 3:* si el tratamiento actual es CSI(B) + LABA, se disminuye la frecuencia de administración de CSI + LABA a una vez al día (evidencia D). Cuando la combinación empleada sea CSI + formoterol, la administración se deberá disminuir a una vez al día y continuar con la misma por razón necesaria. Si el paciente está empleando CSI(M) o CSI(A), la dosis se disminuye 50 % (evidencia A).
- *Paso 2:* si el paciente recibe CSI(A), se puede continuar con la dosis una vez al día (budesonida, ciclesonida o mometasona); en adolescentes y adultos, se puede cambiar a la combinación de CSI(B) + formoterol únicamente por razón necesaria (evidencia A) o bien por rescate, incluyendo control con CSI(B) siempre que se utilice SABA.

7. Asma grave

7.1. Generalidades del asma grave

Diversos estudios han reportado que de 5 a 10 % de los pacientes con asma tiene asma grave.^{35,36} Aun no se dispone de estudios que reporten cifras de prevalencia de asma grave en México. Lo anterior se debe en parte a la falta de una definición clara del asma grave,

por lo que se confunde a veces un asma descontrolada o un asma difícil de tratar con un asma grave. Este capítulo se inicia con la definición del asma grave, seguida por el abordaje de un paciente con asma descontrolada hasta llegar al diagnóstico de asma grave. Después se revisa cómo detallar este diagnóstico para que, finalmente, se pueda elegir el manejo adecuado individualizado.

En 2019, la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) publicaron un documento de consenso acerca del tratamiento en asma grave. Por ello, aparte de tener las tres guías de referencia de MIA, también los documentos de la ERS/ATS serán guías de referencia en este tema, tanto el documento ERS/ATS de 2019, que revisa ciertos medicamentos para el asma grave (sobre todo agentes biológicos), como el documento más completo de 2014. Igual que en apartados previos, se buscó evidencia en las guías de referencia para la contestación de las preguntas clínicas clave de este apartado. Sin embargo, para la parte relativa al camino hacia el diagnóstico, la evidencia que existe es sumamente reducida. Así, igual que en las guías de referencia, una buena parte del diagnóstico de asma grave se basará en la opinión de expertos en México, obtenida mediante un proceso Delphi.

7.2. Definición de asma grave

Una vez que se ha confirmado que se trata de asma y que se han manejado las comorbilidades, se define como asma grave a aquella que necesita tratamiento con CSI(A) aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos para evitar el descontrol o que persiste en descontrol incluso con ese tratamiento.  **Pregunta clínica 22** En conclusión, el asma grave es aquella que necesita tratamiento paso 5 para mantener el control o que se encuentra descontrolada incluso con este.

Definición
Consenso
Evidencia: No
Recomienda: No

El abordaje del paciente con sospecha de asma grave (figura 15) se inicia con la identificación de un paciente con asma descontrolada, en quien se tendrá que verificar el apego terapéutico, la técnica de inhalación y el ajuste de la dosis del CSI, para que el tratamiento sea adecuado para el nivel de la gravedad y se optimice el manejo si se tratara de asma insuficientemente tratada. Neumólogos españoles desarrollaron una herramienta práctica que permite evaluar los diferentes aspectos del apego terapéutico: el Test de Adhesión a los Inhaladores (<https://www.taitest.com>). Si persiste descontrol, una causa no poco común es el diagnóstico erróneo: no se trata de asma, sino de otra patología de diagnóstico diferencial (apartado 7.4, figura 16 y cuadro 9). Finalmente, puede considerarse la posibilidad de asma difícil de tratar, la cual con frecuencia se presenta en pacientes con asma y comorbilidades no manejadas adecuadamente o con exposición persistente a factores agravantes (figura 16), lo que lleva al descontrol de la enfermedad.

Por otro lado, también existen pacientes con uso exclusivo de CSO para mantenimiento y salbutamol para rescate, sin manejo adecuado de CSI y segundos controladores. En el apartado 7.7 se aborda el retiro de los CSO en estos pacientes y cómo ajustar su tratamiento antes de diagnosticarlos con asma grave.

Por ello, es importante realizar un abordaje sistemático para establecer el diagnóstico de asma grave, como se explicará con mayor detalle. Cabe mencionar que puede existir un subgrupo de pacientes que llegan a controlar el asma con tratamiento paso 5 y al intentar desescalarlo presentan exacerbaciones. Este subgrupo también deberá considerarse como asma grave. En MIA se recomienda que los pacientes con asma grave sean referidos a especialistas en esta patología y, de ser posible, sean tratados en centros de alta especialidad y por médicos con experiencia (y certificación) para el manejo de asma grave.

Algoritmo del manejo del paciente con asma descontrolada

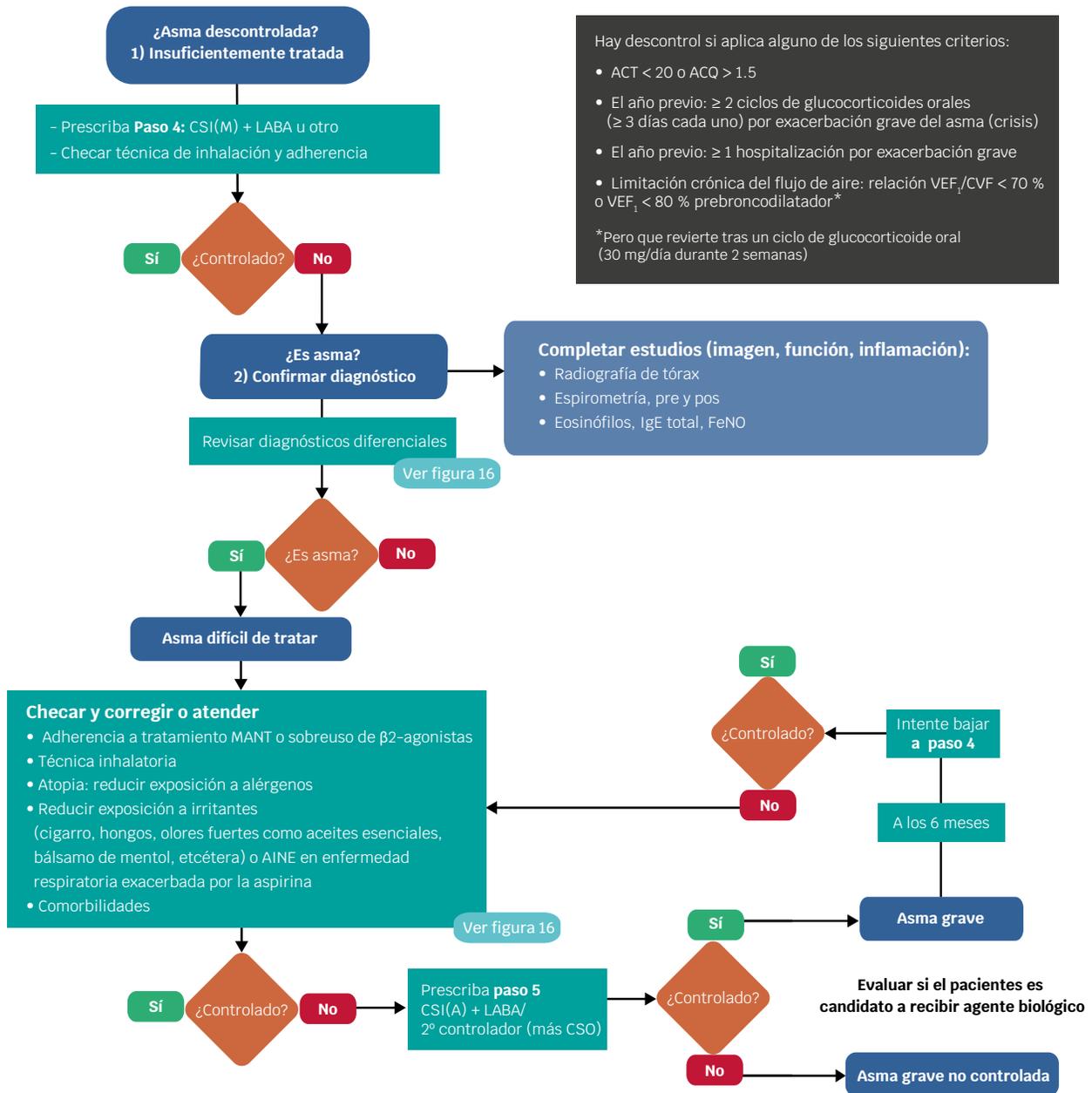


Figura 15. En el paciente con asma descontrolada, en primer instante se revisará si se encuentra en el paso adecuado del tratamiento y si existe buena técnica de inhalación y apego terapéutico. Si sigue en descontrol a pesar del manejo paso 4, sería aconsejable confirmar el diagnóstico de asma completando las pruebas iniciales, incluyendo imagenología (telerradiografía de tórax), función pulmonar (espirometría) y prueba de inflamación T2 (eosinófilos, IgE total, FeNO). Confirmado el diagnóstico de asma descontrolada a pesar de estar en el paso 4 del tratamiento, se establece asma difícil de tratar. De persistir el descontrol una vez corregidos el apego terapéutico y la técnica inhalatoria y con la reducción de la exposición a irritantes (entre ellos el tabaquismo) o alérgenos y las comorbilidades, se puede establecer el diagnóstico de asma grave y proceder a prescribir manejo paso 5. En pacientes ya manejados con paso 5, especialmente con CSO, se intentará optimizar el manejo inhalado y reducir cautelosamente la dosis de los CSO (apartado 7.7). CSI(M) = corticosteroide inhalado en dosis media, LABA = β_2 -agonista de acción prolongada, ACT = Asthma Control Test, ACQ = Cuestionario de Control de Asma, VEF_1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, IgE = inmunoglobulina E, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, AINE = antiinflamatorio no esteroideo, CSO = corticosteroide oral, CSI(A) = corticosteroide inhalado en dosis alta.

Patologías del diagnóstico diferencial (excluye asma) o comorbilidades (presentes conjuntamente con asma)

	Dd	Comorb	Cooperación con	Ejemplos de estudios sugeridos
Rinitis alérgica con descarga retrorinal			Alergología/otorrinolaringología	IgE específica (prueba cutánea o suero)
ERGE con broncoaspiraciones			Gastroenterología y neumología	SEGD, pHmetría, endoscopia, gammagrama esofágico
Rinosinusitis crónica			Otorrinolaringología/alergología	SNOT-22, endoscopia, TAC de senos paranasales
Bronquiectasias			Neumología	TACAR
Aspergilosis broncopulmonar alérgica			Neumología/alergología	IgE total > 1000 UI/mL, eosinófilos >500 u/L, IgE anti- <i>Aspergillus fumigatus</i> , precipitinas antihongos
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			Neumología	Espirometría con BD, DLCO, pletismografía, TACAR
Obstrucción laríngea inducible/difunción de cuerdas vocales			Otorrinolaringología	Laringoscopia
Síndrome de la apnea obstructiva del sueño			Otorrinolaringología/neumología	(Escala Epworth), endoscopia, polisomnografía
Insuficiencia cardíaca izquierda			Cardiología	PNB, ecocardiografía, electrocardiograma
Fibrosis quística			Neumología	Electrolitos en sudor
Cuerpo extraño			Neumología	Radiografía de tórax, TAC, broncoscopia
Granulomatosis con poliangeítis			Reumatología/alergología/neumología	BHc, VSE, PCR, ANCA, albúmina, EGO, TAC, biopsia,
Inmunodeficiencias primarias			Alergología-inmunología	BHc, inmunoglobulinas y subclases (IgG 1-4 IgA 1-2)
Vasculitis granulomatosa eosinofílica con poliangeítis			Reumatología/alergología/neumología	PCR, biopsia pulmonar o de órganos afectados
Psicopatología			Psiquiatría	Cuestionario de Beck (ansiedad/depresión)

Figura 16. Patologías de diagnóstico diferencial (en ausencia de asma) o comorbilidades (presentes simultáneamente con asma) en pacientes ≥ 4 años con sospecha de asma grave. Los rectángulos indican posibilidad alta de participar como diagnóstico diferencial o comorbilidad (o ambas, si el rectángulo abarca las dos columnas). Los triángulos con base ancha a la izquierda indican que es más probable que se trate de un diagnóstico diferencial; los triángulos con base ancha derecha orientan a que es más probable la coexistencia con el asma (comorbilidad). Dd = diagnóstico diferencial, ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico, SEGD = serie esófago-gastro-duodenal, SNOT-22 = cuestionario Sino-Nasal Outcome Test 22, TAC = tomografía axial computarizada, TACAR = tomografía axial computarizada de alta resolución, Ig = inmunoglobulina, BD = broncodilatador, DLCO = difusión pulmonar de monóxido de carbono, PNB = péptido natriurético tipo B, BHc = biometría hemática completa, VSE = velocidad de sedimentación eritrocitaria, PCR = proteína C reactiva, ANCA = anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos, EGO = examen general de orina.

7.3. Manejo del asma descontrolada

Al enfrentar a un paciente con asma descontrolada (figura 15) con síntomas recurrentes y uso frecuente de manejo de rescate, incluso con buena adherencia a los medicamentos y adecuada técnica inhalatoria, primero se revisa si se está tratando con el paso adecuado. Si persiste el descontrol aun cuando esté instaurado el manejo con paso 4, procede confirmar la sospecha clínica de asma con una espirometría que permita documentar una curva completa de flujo-volumen. La espirometría debe realizarse antes y después de administrar un broncodilatador, para documentar reversibilidad, y se debe repetir en

Diagnóstico con espirometría
Recomendamos
 Se menciona, sin recomendación explícita

Cuadro 9. Diagnóstico diferencial (o comorbilidad) para asma grave en niños ≤ 3 años			
Alteraciones estructurales	Alteraciones funcionales	Alteraciones obstructivas	Defectos inmunológicos y otros
Prematurez y enfermedades relacionadas (displasia broncopulmonar)	Enfermedad por reflujo gastroesofágico con broncoaspiración recurrente	Cuerpo extraño endobronquial	Bronquitis bacteriana persistente
Fibrosis quística	Alteración en el mecanismo de deglución	Obstrucción/compresión de la vía aérea central Malformaciones congénitas, incluidos anillos vasculares	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
Discinesia ciliar primaria	Bronquiolitis, bronquiolitis obliterante	Tumor carcinoide u otros Masa mediastinal Nódulo linfático	Enfermedades del tejido conectivo
Traqueobroncomalasia	Disfunción de cuerdas vocales		Patología pulmonar intersticial Cardiopatía congénita

caso de resultado normal en cuanto el paciente esté sintomático, si la gravedad lo permite (apartado 5.2.1). Otra opción para un paciente con fuerte sospecha de asma, pero con una espirometría no concluyente, es realizar una prueba de reto bronquial (apartado 5.2.3). En MIA se sugiere también solicitar biomarcadores de inflamación tipo 2 (T2), como eosinófilos en sangre periférica y FeNO y, en centros especializados, eosinófilos en esputo. Si alguno de estos exámenes resulta positivo, el diagnóstico de asma grave es más probable.  **Pregunta clínica 23** El cuadro 10 muestra algunas propiedades importantes de los principales biomarcadores de inflamación T2 en el asma grave,^{5,6,7,37,38} algunos de los cuales sirven para apoyar el diagnóstico y otros para guiar el tratamiento o para establecer el pronóstico.

Eosinófilos en sangre

Sugerimos

Evidencia: ERS D, GEMA D
Recomienda: ERS D

FeNO

Sugerimos

Evidencia: ERS B
Recomienda: ERS B

Eosinófilos en esputo

Sugerimos

Evidencia: ERS D, SIGN 3
Recomienda: ERS D

7.4. Diagnóstico diferencial y algunos cuestionarios para aumentar su sospecha

Las guías de referencia establecen que entre 12 y 50 % de los casos de asma grave podrían no ser asma, por lo cual en estos pacientes se tendrán que considerar, además de los diagnósticos diferenciales para asma leve y moderada (cuadro 4), otras posibilidades que se resumen en la figura 16 para pacientes ≥ 4 años y en el cuadro 9 para niños ≤ 3 años. En la figura 16 se observa que algunas de las entidades patológicas pueden actuar como diagnóstico diferencial (cuando existen en ausencia de asma) y comorbilidad (se presentan simultáneamente con el asma y complican su control), ver apartado 7.5. Para varias de estas patologías existen cuestionarios que pueden orientar al médico; los resultados positivos aumentan la probabilidad del diagnóstico. Así, el GERDQ y el Cuestionario de Carlsson-Dent se emplean para la enfermedad por reflujo gastroesofágico,³⁹ SNOT22 para problemas sinasales, el Cuestionario de Pittsburg para disfunción de cuerdas vocales,⁴⁰ Epworth Sleepiness Scale y STOP Questionnaire resultaron útiles para la apnea obstructiva del sueño⁴¹ y Hospital Anxiety and Depression Scale o los Cuestionarios de Beck, para depresión-ansiedad.

Cuadro 10. Propiedades de los principales biomarcadores de inflamación tipo 2 en el asma^{5,6,7,37,38}

Biomarcador	Utilidad en diagnóstico	Utilidad en pronóstico	Utilidad para guiar tratamiento	Desventajas
IgE sérica total	<ul style="list-style-type: none"> Determinación del estado atópico En adultos, un valor normal tiene valor predictivo negativo de 99 % para atopia 	La reducción (sin inmunoterapia) de 90 % del valor inicial se relaciona con disminución en la frecuencia de exacerbaciones	Parámetro para dosificar omalizumab (rango: 30-1500 UI/mL)	<ul style="list-style-type: none"> No predice respuesta terapéutica a omalizumab Especificidad baja para detectar eosinófilos en esputo Muy baja correlación con obstrucción de vía aérea y gravedad de la enfermedad
Eosinófilos en sangre	<ul style="list-style-type: none"> Endotipificación de asma eosinofílica (criterio: ≥ 300 cel/μL) Biomarcador de inflamación tipo 2 	Correlaciona con riesgo de exacerbaciones, deterioro en función pulmonar y VEF ₁	Biomarcador de respuesta a tratamiento con CSI, anti-IL-5 y anti-IL-4/IL-13 (150-300/ μ L para dupilumab y mepolizumab, 300/ μ L para benralizumab, 400/ μ L para reslizumab)	<ul style="list-style-type: none"> Variabilidad diurna No consenso definitivo en puntos de corte óptimos para guiar manejo anti-IL-5 (rangos: 150-400/μL) Otras entidades pueden alterar su recuento (infecciones, autoinmunidad, parasitosis, etcétera)
Eosinófilos en esputo	Biomarcador de inflamación tipo 2 (criterio: ≥ 2 %)	Correlaciona con gravedad del asma y respuesta a CSI	Predice respuesta a tratamiento con CSI, anti-IL-5 y anti-IL-4/IL-13	<ul style="list-style-type: none"> Dificultad técnica (solo centros especializados) Procedimiento de riesgo en asma grave No recomendado en niños
FeNO	<ul style="list-style-type: none"> Complemento de diagnóstico de asma cuando existe cuadro clínico sugestivo, pero la espirometría es normal No invasivo, fácil de usar, a partir de los 3 años Equipo portátil Puntos de corte para descartar (< 25 ppb) o confirmar (> 40 ppb, > 35 ppb en niños y 20 ppb en asma grave) inflamación eosinofílica tipo 2 	Predictor de respuesta a CSI (en asma leve o moderada), exacerbaciones futuras y deterioro de función pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Parámetro para guiar tratamiento con CSI (incluyendo descenso de dosis) Parámetro de adherencia al tratamiento con CSI y técnica de inhalación Predice respuesta a tratamiento con CSI y anti IL-4/IL-13 	Las concentraciones de óxido nítrico pueden alterarse por tabaquismo, atopia, edad, peso, talla, sexo o comorbilidades
Periostina sérica	Indicador potencial de inflamación tipo 2	Relación con VEF ₁ bajo y deterioro gradual de función pulmonar	Niveles altos se han asociado con buena respuesta a terapia anti-IL-13 (evidencia limitada)	<ul style="list-style-type: none"> Resultados inconsistentes, y solo en adultos Técnica no estandarizada Uso solo con fines de investigación Puede alterarse por otras patologías*

*Dermatitis atópica, rinitis alérgica, esclerodermia, cáncer, fracturas, osteoporosis, insuficiencia renal, cardiopatías.

IgE = inmunoglobulina E, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FeNO = fracción espirada de óxido nítrico, ppb = partes por billón, IL = interleucina, CSI = corticoesteroides inhalados.

7.5. Desde el asma difícil de tratar y comorbilidades, hasta el asma grave

Se denomina asma difícil de tratar a la condición en la cual persiste el descontrol del asma una vez que se ha prescrito y ajustado el tratamiento del paso 4, se ha revisado la adherencia a la medicación y la técnica de inhalación y se ha reconfirmado el diagnóstico de asma. Las causas del descontrol en este tipo de paciente pueden ser varias, algunas no directamente relacionadas con el asma. Las causas principales por considerar en ese momento son las comorbilidades, algunas de las cuales se resumen en la figura 16.⁴²

Las pruebas diagnósticas orientadas a identificar estas u otras comorbilidades potenciales pueden ayudar a direccionar correctamente al paciente. De esta manera, se investigará si existen patologías asociadas alérgicas inflamatorias, en cuyo caso se buscará reducir la exposición al alérgeno causal, como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA, la cual puede mejorar evitando la administración de antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y reduciendo la exposición a salicilatos), enfermedad autoinmunitaria, inmunodeficiencia o complicaciones infecciosas, entre otras.

A continuación se indican algunas comorbilidades relevantes, así como algunos estudios específicos.

Las *comorbilidades alérgicas* pueden sospecharse clínicamente y con los antecedentes personales y familiares; es necesaria la determinación de IgE específica por pruebas cutáneas o séricas para aeroalérgenos (y eventualmente también para algunos alimentos). Las alergias alimentarias pueden tener relación en aproximadamente 10 % de los casos con síntomas bronquiales, por lo que se debe realizar en algunos casos una búsqueda dirigida minuciosa, principalmente en niños.

La *EREA* puede relacionarse con asma difícil de tratar, especialmente si se acompaña de poliposis nasal. Evitar AINE y mantener una dieta reducida en salicilatos puede mejorar el control de los síntomas (apartado 9.3).

Las *inmunodeficiencias primarias* son defectos de la inmunidad innata y adaptativa con un espectro congénito. Han sido mejor documentadas y estudiadas en la población pediátrica, ya que su ocurrencia en la vida adulta es menos común. La presentación clínica habitual de algunas inmunodeficiencias primarias en el adulto son infecciones recurrentes del tracto respiratorio (como sinusitis y neumonía), las cuales suelen desencadenar síntomas similares a crisis asmática en el adulto. Se ha demostrado que la deficiencia de IgG3 es la que más comúnmente se relaciona con exacerbaciones de asma en el adulto, las cuales se reducen al administrar el tratamiento mensual con inmunoglobulina intravenosa.⁴³

Por lo tanto, en este grupo de pacientes es necesario realizar determinación de inmunoglobulinas y sus subclases, para descartar defectos cuantitativos, así como estudios de funcionalidad con la medición de niveles de anticuerpos específicos tras la administración de ciertas vacunas para descartar defectos selectivos de anticuerpos.⁴⁴

Como ejemplo de *autoinmunidad* mencionamos la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (también llamada síndrome de Churg-Strauss), la cual es una vasculitis necrosante sistémica de pequeños vasos, usualmente manifestada tardíamente en pacientes con asma asociada con eosinofilia. Comúnmente se manifiesta con la triada de rinosinusitis, asma e infiltrados pulmonares migratorios. En estos pacientes, se ha reportado incremento en la gravedad de asma algunos meses antes del inicio de las manifestaciones eosinofílicas y años más tarde se desarrolla la vasculitis necrosante. Posterior al desarrollo de la vasculitis, hasta 50 % de los pacientes persiste con obstrucción bronquial, por lo que el control del asma se convierte en todo un reto y es necesario realizar un abordaje adecuado cuando se tenga esta sospecha diagnóstica.⁴⁵

Durante el seguimiento de los pacientes con vasculitis granulomatosa eosinofílica con poliangéitís, el asma grave descontrolada persiste en aproximadamente 40 % de los pacientes después de tres años del diagnóstico.

Entre las *alteraciones estructurales* bronquiales, las bronquiectasias se tienen que sospechar en pacientes con asma grave.⁴⁶ Estas son alteraciones progresivas y complejas caracterizadas por engrosamiento anormal e irreversible del tejido bronquial como resultado de disminución en el barrido de las secreciones respiratorias, llevando a una obstrucción al flujo aéreo e incremento en la producción y acumulación del moco, lo que induce un aumento en el riesgo de infecciones que pueden causar mayor daño inflamatorio.

La asociación de bronquiectasias y asma grave no es rara, y el abordaje deberá ser intencionado en pacientes con asma grave y alta persistencia de exacerbaciones. Las bronquiectasias pueden producirse como complicación de entidades como inmunodeficiencias con infecciones bronquiales recurrentes, por aspergilosis broncopulmonar alérgica o por broncoaspiración recurrente, entre otras. También se ha hipotetizado que algunos casos de bronquiectasias se han desarrollado como consecuencia del asma, lo que puede implicar un proceso fisiopatológico bidireccional interesante, pero que en el momento actual es poco claro.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una de las *complicaciones infecciosas* más comunes en el asma grave, y se estima que una tercera parte de estos pacientes pudieran estar sensibilizados a hongos (predominantemente *Aspergillus fumigatus*) hasta en > 90 % de los casos. Existen criterios de sospecha clínicos, y estudios como IgE sérica (total y específica) y las pruebas de sensibilización a hongos, eosinófilos, precipitinas y alteraciones radiográficas pueden ayudar a confirmar el diagnóstico.⁴⁷

7.6. Parámetros de control del asma y asma descontrolada

Para el diagnóstico clínico de asma grave se debe considerar que existe falta de control del asma si se cumple por lo menos uno de los siguientes:  **Pregunta clínica 24**

- ACT < 20 (anexos 4 y 5).
- Dos o más exacerbaciones graves con manejo de un ciclo corto de CSO (de tres o más días cada uno) en el año previo.
- Una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación VEF₁/CVF < 70 % o VEF₁ < 80 %, post-retiro oportuno de broncodilatadores), pero que revierte tras un ciclo de CSO (30 mg/día durante dos semanas).

Parámetros de control Sugerimos

Evidencia: GEMA D, otros mencionan
Recomienda: No emiten

El grupo de trabajo de MIA sugiere, además, para pacientes con asma grave, aplicar el Cuestionario Simplificado de Calidad de Vida Específico para Pacientes con Asma, desarrollado por el grupo de trabajo de la doctora Elizabeth Juniper (miniAQLQ). Este cuestionario, que ha sido validado para idioma español, consiste en 15 preguntas, que aportan información sobre diversas esferas (dominios) del paciente con asma, como síntomas, limitación en actividades, función emocional y estímulos ambientales. Cada pregunta se contesta con base en una escala de 1 al 7, en donde 1 representa la máxima limitación y 7 ausencia de limitación. La suma de las 15 preguntas se promedia y da un resultado global, cuyo valor varía entre 1 y 7. Se ha definido que una modificación de 0.5 en el promedio de la puntuación global o de cada dominio tras una intervención terapéutica equivale a un cambio mínimo clínicamente importante.⁴⁸ Existe una versión pediátrica validada en español, denominada miniPAQLQ⁴⁹ (anexo 6).

7.7. Paciente con corticosteroide oral de mantenimiento: cuándo y cómo destetar

Existe una cantidad considerable de pacientes con asma aparentemente grave manejados únicamente con CSO de mantenimiento y SABA de rescate. En varios está indicado hacer un intento de reducir o suspender el CSO, especialmente en aquellos con EA sistémicos o dosis tan grandes que el riesgo de desarrollarlos es elevado. En ellos se intentará reducir o suspender el CSO, pero paulatinamente para disminuir el riesgo de caer en descontrol del asma o el desarrollo de insuficiencia suprarrenal. El médico se puede guiar por pruebas de laboratorio. Un panel de expertos consideró una dosis diaria de 5 mg o 500 mg anual aceptable o eventualmente una dosis de 10 mg con máximo 1 g anual.⁵⁰

No parece apropiado reducir o suspender el CSO en pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís o con aspergilosis broncopulmonar alérgica, que recaen al reducirlo, en aquellos con intentos previos fallidos de destete de los CSO o en aquellos con insuficiencia suprarrenal.⁵⁰ El panel de expertos desarrolló un algoritmo de cómo se podría proceder con la reducción del CSO, con la velocidad de reducción dependiendo de la dosis de mantenimiento del CSO. Se puede encontrar en la publicación original y en el anexo 7.⁵⁰ Damos una sugerencia de cómo llevar el abordaje, siempre individualizando:⁵¹

- A) Pacientes sin manejo adecuado con CSI y segundo-tercer controlador:
 - I. Instalar manejo inhalado adecuado y primer paso de reducción del CSO.
 - a) Iniciar CSI(M) o CSI(A) + LABA, eventualmente con un tercer controlador como tiotropio, ver tratamiento paso 4 o 5.
 - b) Reducir 25 % la dosis del CSO .
 - II. Si mantiene el control al mes, intentar reducir 25 % más la dosis del CSO y así progresivamente.
 - III. Una vez alcanzada la dosis fisiológica (7.5 mg/día), evaluar niveles séricos del cortisol y de la hormona adrenocorticotrópica cada mes, mientras se reduce a la mitad de la dosis fisiológica en el transcurso de uno o, a veces, seis meses.
 - IV. Suspender CSO una vez que los niveles de cortisol y hormona adrenocorticotrópica están normales, pero aún continuar con suplementación del CSO en situaciones de estrés (infección, etcétera).
 - V. Prueba rápida de estimulación por hormona adrenocorticotrópica cada mes. Una vez normal significa que se ha recuperado el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (si no se puede realizar la prueba, considerar el eje como recuperado 12 meses después de suspender el CSO).
- B) Pacientes con manejo adecuado con CSI inhalado y segundo-tercer controlador:
 - I. Fenotipificar e iniciar tratamiento biológico oportuno.
 - II. Después seguir con los pasos 1b en adelante.
 - III. Si no se logra reducir el CSO ≥ 50 % a los 12 meses, cambiar de biológico.

7.8. Diagnóstico detallado del asma grave: gravedad y endotipificación

Una vez que se ha demostrado la necesidad de persistir con tratamiento en paso 5 para mantener el control, se puede confirmar que es asma grave. Enseguida se procede al diagnóstico detallado, que incluye precisar la gravedad de la obstrucción, el endotipo del asma (figuras 2 y 3), descartar parasitosis y, según el caso, solicitar estudios de gabinete o laboratorio para descartar otras patologías o comorbilidades (figuras 16 y 17, cuadro 9 para niños).

7.8.1. Asma T2 versus no-T2

Para la endotipificación del paciente con asma grave, en MIA se sugiere usar los siguientes biomarcadores con sus valores de corte (cuadro 10). En primer lugar, se definirá si se trata de un asma eosinofílica (T2), en cuyo caso se cumplirá al menos uno de los criterios siguientes: eosinofilia, elevación de FeNO, elevación de eosinófilos

Endotipificación para selección de biológico
Recomendamos

Eosinófilos: Sí
Evidencia: GINA B, GEMA B
Recomienda: B

FeNO: Sí
No evidencia; no recomendación

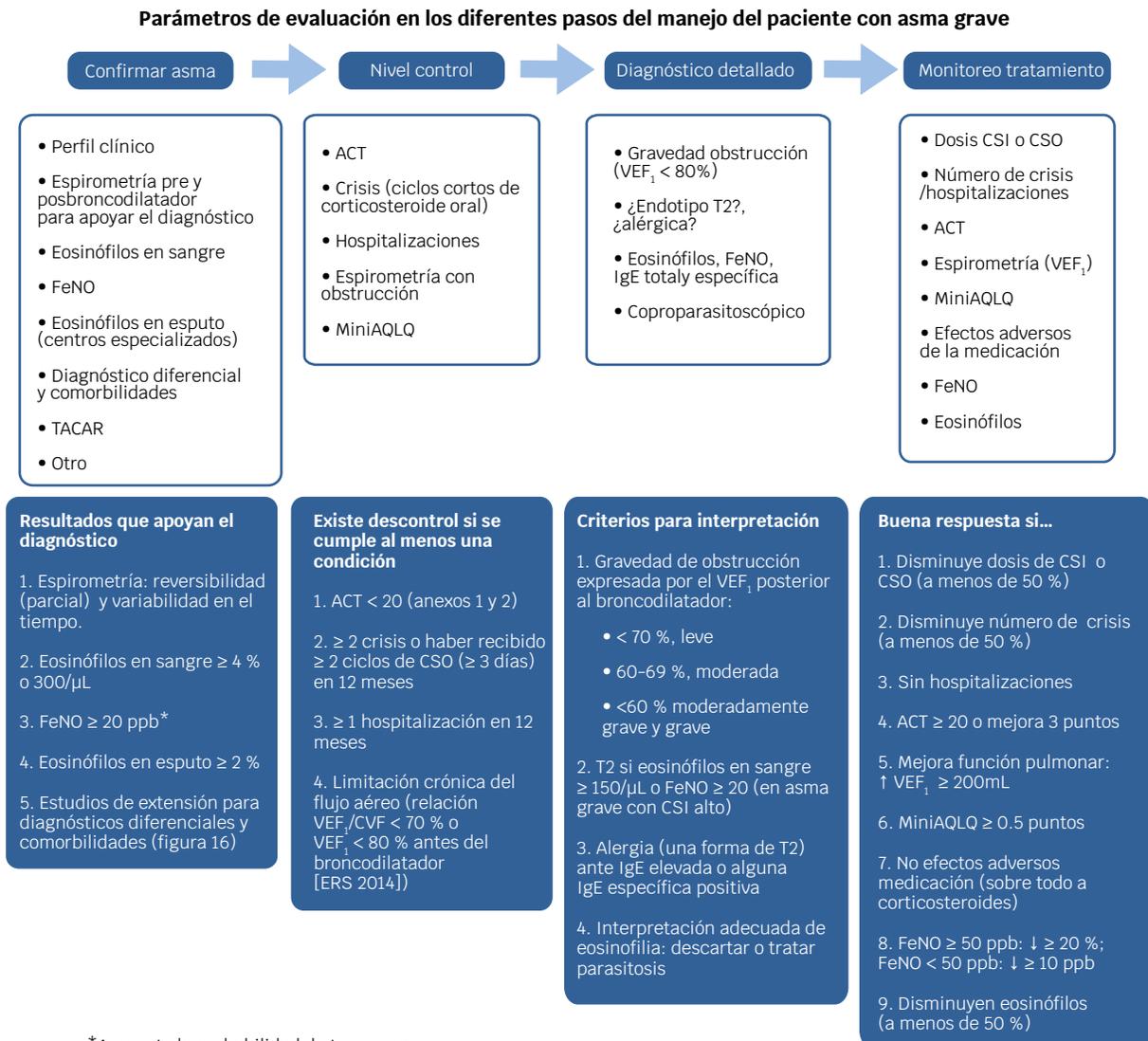


Figura 17. Parámetros de evaluación en los diferentes pasos del manejo del paciente con asma grave. Parámetros de evaluación con sus puntos de corte para el paciente con asma grave, que pueden variar de los que se aplican para pacientes con asma leve-moderada. Para el diagnóstico detallado, en MIA se recomienda incluir examen coproparasitoscópico y manejo con antiparasitario en caso positivo, ante la posibilidad de alteración del recuento de eosinófilos en sangre periférica secundaria a esta causa ajena al asma. Además, es aconsejable no iniciar el manejo con un agente biológico (que prácticamente anula los eosinófilos) en un paciente con parasitosis activa. Dweik et al.⁵² recomiendan medición de óxido nítrico exhalado (FENO).

en esputo o elevación de IgE total o específica. Adicionalmente, si se documenta IgE específica elevada, la cual se correlaciona clínicamente con los síntomas ante exposición al alérgeno, se puede establecer asma eosinofílica alérgica (apartado 4.) Como se ilustra en el cuadro 10 y la figura 17, los mismos biomarcadores también pueden apoyar en la elección de un agente biológico (los puntos de corte se incluyen en el cuadro 11 y en la  **Pregunta clínica 25**

IgE total sérica: SíEvidencia: GINA B
Recomienda: B**Eosinófilos en esputo: Sí**Evidencia: SIGN No 4
Recomienda: D**Periostina: No**

No evidencia, no recomendación

7.9. Tratamiento del asma grave

Como se mencionó desde el inicio de este capítulo, seguimos insistiendo que el primer paso en el manejo de asma grave es atender adecuadamente todos los factores mencionados en la figura 15 (adherencia a medicación, técnica inhalatoria, exposición a alérgenos y factores irritantes y comorbilidades, entre otros), porque son la causa de descontrol en muchos pacientes y en México posiblemente casi la mitad de los pacientes con asma difícil de tratar se controlaría. Para el manejo de comorbilidades referimos al apartado 10 y para manejo no farmacológico, al apartado 5.1.

Cuando se observa una falla del tratamiento con CSI(M) + LABA en el paso 4 (es decir, en pacientes con necesidad de manejo en paso 5), existen varias alternativas. La primera será aumentar a CSI(A) + LABA, sobre todo en pacientes con asma T2; otras opciones son agregar un tercer agente controlador o un biológico. Como tercer controlador se incluyen antagonistas muscarínicos o macrólidos o, incluso montelukast. En algunos documentos de referencia se sigue considerando teofilina, pero en MIA se considera que su efecto benéfico no justifica el riesgo de EA potencialmente graves debido a la estrecha ventana terapéutica. En algunos pacientes, la adición de un corticosteroide sistémico vía oral en dosis bajas (≤ 7.5 mg/día) o bien 40 mg de acetona de triamcinolona intramuscular cada 21 a 60 días, según respuesta a dosis única o por pocos meses,⁵³ podría ayudar al control, aunque existe el riesgo de efectos colaterales

Cuadro 11. Biomarcadores y sus valores de corte para selección de un biológico para el manejo del asma grave

Biomarcador	Selección de un biológico y recomendación de valores de corte para MIA	Nivel de evidencia y recomendación en guías de referencia
Eosinófilos en sangre	Sugerimos ≥ 150 - $300/\mu\text{L}$ para dupilumab y mepolizumab, $\geq 300/\mu\text{L}$ para benralizumab y $\geq 400/\mu\text{L}$ para reslizumab	Evidencia B (GINA, GEMA) Recomendación B
FeNO	Sugerimos ≥ 20 ppb para omalizumab, anti IL-5/IL-5R α , ≥ 25 ppb para dupilumab	No hay evidencia (ERS); en algunos documentos se menciona sin dar nivel de evidencia No se da recomendación
IgE sérica total	Sugerimos rango 30-1300 UI/mL para omalizumab	Evidencia B (GINA) Recomendación B
Eosinófilos en esputo	Sugerimos $\geq 2\%$ para anti IL-5/IL-5R α	Evidencia 4 (BTS/SIGN) Recomendación D
Periostina	No sugerimos eventualmente solo para lebrikizumab	Se menciona sin dar nivel de evidencia (ERS, GINA) No se da recomendación

por el uso prolongado de estos agentes. Asimismo, existe una parte de los pacientes con relativa insensibilidad a los corticosteroides, relacionada usualmente con obesidad, tabaquismo, deficiencia de vitamina D y aquellos con variante de inflamación no-T2. Otra opción con efecto inmunosupresor es metotrexate, pero las guías de referencia emiten una advertencia en contra de su uso por el poco beneficio obtenido (reduce CSO aproximadamente 3.7 mg/día), en contraste con los frecuentes EA a nivel hepático y gástrico, entre otros. Para pacientes con crisis asmáticas relacionadas con aspergilosis broncopulmonar alérgica, algunos antifúngicos pueden funcionar, pero su utilidad es discutible en pacientes que tienen únicamente sensibilización a hongos por prueba cutánea. La termoplastia bronquial es uno de los últimos recursos para algunos pacientes con inflamación no-T2.

En los siguientes apartados y en las **Preguntas clínicas 26 a 32** se revisan una por una algunas de estas opciones, incluyendo los agentes biológicos; al final presentamos algoritmos que pueden ayudar a elegir el biológico adecuado.

7.9.1. Antagonistas muscarínicos de acción prolongada

El tiotropio es un LAMA. Los metaanálisis del documento ERS/ATS 2019 de asma grave mostraron que en pacientes adultos con asma grave descontrolados con CSI(A) + LABA, agregar 5 µg de tiotropio en dispositivo de niebla fina (igual a dos inhalaciones de 2.5 µg del Respimat®) puede mejorar la función pulmonar, reducir la pérdida de control del asma y prolongar el tiempo de presentación de crisis. En niños y adolescentes con asma descontrolada pese a CSI(M) + LABA también se mostró que una dosis de 5 µg se relaciona con mejoría de la función pulmonar y reducción de la pérdida de control del asma; sin embargo, en este grupo de edad los resultados no son todavía muy sólidos, aunque el perfil de seguridad fue favorable. Por lo anterior, de forma semejante a GINA 2020 y GEMA 5.0, en MIA se recomienda considerar agregar tiotropio al manejo en pacientes con asma descontrolada con manejo en paso 4 a partir de los seis años.

LAMA ≥ 6 años

Recomendamos

Evidencia: ERS/ATS calidad moderada, GEMA adulto B, niños D

Recomienda: ERS/ATS, GEMA R2

Comentario 1: la FDA aprobó dosis de 2.5 o 5 µg una vez al día, puesto que mostró eficacia similar en estudios paralelos en adultos y niños con asma leve-moderada. La pauta autorizada en México son 5 µg en una dosis al día.

Comentario 2: la FDA y la European Medicines Agency aprobaron en 2020 variantes de la triple terapia: CSI + LABA + LAMA en un solo inhalador. En MIA se advierte tener cuidado de no reducir la dosis de CSI debajo de la necesaria con esta triple terapia, al tener un aparente control como resultado de la combinación de dos broncodilatadores. Esta opción puede ser de especial utilidad en los fenotipos de asma donde la broncoconstricción es la principal manifestación clínica.

7.9.2. Macrólidos como manejo agregado en asma grave

Además de su efecto antimicrobiano, los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador leve. Últimamente se han publicado seis estudios en asma grave en adultos y uno en niños, revisados por ERS/ATS 2019.⁸ La mayoría de los pacientes recibió 250 a 500 mg de azitromicina tres veces por semana por 26 a 48 semanas. Durante las primeras 48 semanas de seguimiento se redujeron la exacerbaciones moderadas a graves de 1.86 a 1.07 al año, pero no hubo efecto durante las siguientes 48 semanas. El uso de azitromicina tampoco mostró mejoría clínicamente importante en síntomas o función pulmonar,

Algún macrólido

Adulto: sugerimos

Niño: no sugerimos

Evidencia: ERS/ATS calidad baja, GEMA neutrofílica adulto D

Recomienda (adulto): ERS/ATS sugiere, GEMA R2

pero sí en la reducción de la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio inferior. En otros estudios con claritromicina se administraron 600 mg dos veces al día por ocho a 16 semanas. Por lo menos uno de estos estudios mostró eficacia similar en asma T2 (con eosinofilia) y no-T2 (sin eosinofilia). Un estudio en niños se terminó prematuramente, por falta de eficacia.

En los estudios mencionados no se observó un mayor número de EA en comparación con los grupos placebo. Sin embargo, es importante tener cuidado especial en pacientes con intervalo QT prolongado o audición reducida, los cuales son EA conocidos de los macrólidos. También el manejo prolongado de antibióticos en ciertos grupos de pacientes podría resultar en un aumento en la resistencia bacteriana. Por ello, en MIA solo se sugiere considerar una prueba terapéutica con macrólidos para pacientes con asma grave no controlada con CSI(A) + LABA, especialmente en aquellos con inflamación no-T2, por las pocas opciones para el manejo de estos pacientes, tomando en cuenta los puntos de buena práctica.  **Pregunta clínica 27** Se sugiere no usar estos medicamentos como alternativa de tratamiento en asma grave en niños o adolescentes.

7.9.3. Anticuerpos monoclonales anti-IgE en asma alérgica grave

Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado hace dos décadas para el uso en asma alérgica grave. Es un anticuerpo humanizado anti-IgE. Reduce el número de exacerbaciones, el tiempo hasta la primera exacerbación y mejora la función pulmonar en comparación con placebo.  **Pregunta clínica 28** La dosis usual es de 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) por vía subcutánea en una o dos dosis cada cuatro semanas. Más recientemente se demostró que existía mayor probabilidad de beneficio en pacientes con eosinofilia $\geq 260/\mu\text{L}$ o FeNO ≥ 19.5 ,⁵⁴ y en otro estudio con eosinófilos en sangre periférica de $\geq 300/\mu\text{L}$,⁵⁵ aunque pacientes que tienen valores fuera de estos rangos también podrían experimentar beneficio. En México, el omalizumab está aprobado para asma alérgica moderada a grave a partir de los seis años. En MIA se sugiere su uso como medicación agregada al manejo paso 5 en pacientes ≥ 6 años de edad con asma alérgica grave.

Anti-IgE

Sugerimos

Evidencia: ERS/ATS calidad baja, GEMA A
Recomienda (≥ 6 años): ERS/ATS sugiere, GINA indica "considerar", GEMA R1

7.9.4. Anticuerpos monoclonales contra IL-5: benralizumab y mepolizumab

Con mayor conocimiento preciso de la fisiopatología del asma ya desde inicios de este milenio, investigadores han mostrado que existen diferentes mecanismos de afectación pulmonar, la mayoría de ellos con un componente inflamatorio (apartado 4). En un gran grupo de pacientes, los eosinófilos desempeñan un papel mayor en el daño pulmonar por asma, parte de estos pacientes tiene alergia y podrían manejarse con omalizumab, pero una parte tienen inflamación eosinofílica no alérgica. La IL-5 promueve la formación de eosinófilos a nivel de la médula ósea y aumenta su supervivencia y actividad. Por ello, los anticuerpos anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) o dirigidos contra IL-5R α , la unidad alfa de su receptor (benralizumab), han mostrado eficacia en asma eosinofílica grave.  **Pregunta clínica 29** El documento ERS/ATS 2019 de asma grave hizo una exhaustiva revisión y metaanálisis de los hallazgos de los estudios clínicos pivotes con estos biológicos, los cuales se resumen en el cuadro 12. Algunos logros trascendentales de estos agentes han sido la reducción en las crisis asmáticas y la reducción en la cantidad de CSO de mantenimiento, especialmente con mepolizumab y benralizumab. Aunque también se observa una reducción en síntomas, mejoría en la calidad de vida y mejoría de la función pulmonar relacionadas con el asma, estos parámetros no logran un cambio que se considere clínicamente importante (igual o mayor que el cambio mínimo clínica-

Anti-IL5 (mepolizumab) ≥ 12 años

Sugerimos

Evidencia: ERS/ATS calidad varía, GEMA A
Recomienda: ERS/ATS sugiere, GEMA R1
(GEMA para > 6 años)

Anti-IL5R α (benralizumab) ≥ 18 años

Sugerimos

Evidencia: ERS/ATS varía calidad, GEMA A
Recomienda: ERS/ATS sugiere, GEMA R1

Cuadro 12. Resultados de metaanálisis realizados por ATS/ERS 2019 con cuatro moléculas biológicas contra asma. Eficacia reportada según parámetro

Parámetro	Mepolizumab ^{56,57,58}	Reslizumab ^{59,60,61,62}	Benralizumab ^{63,64,65,66,67}	Dupilumab ^{68,69,70}
Criterios de inclusión: eosinófilos en sangre periférica (μL)	≥ 300 último año o ≥ 150 periodo de enro-lamiento	≥ 400 ; esputo $\geq 3\%$		(Dosis: 200 y 300 mg) Mayor efecto en ≥ 300 eosinófilos
Población	Adolescentes y adultos con asma grave	Adolescentes y adultos con asma moderada o grave	Adolescentes y adultos con asma moderada o grave	Adolescentes y adultos con asma moderada o grave
Reducción de frecuencia de exacerbaciones	50 % RF = 0.5 IC 95 % = 0.39, 0.65; Absoluto: 0.92 <i>versus</i> 1.69*	54 % RF = 0.46 IC 95 % = 0.37, 0.58 Absoluto: 0.84 <i>versus</i> 1.81	42 % RF = 0.58 IC 95 % = 0.47, 0.73 Absoluto: 0.64 <i>versus</i> 1.19	46-70 % los mejores resultados en pacientes con ≥ 300 . Buen resultado: ≥ 150 y FeNO ≥ 25 .
Reducción % de pacientes con una o más exacerbaciones	No se menciona	17.5 % RR = 0.63 IC 95 % = 0.53, 0.76 Absoluto: 29.2 % <i>versus</i> 46.7 % (un estudio asma grave: 60 %: 7.5 <i>versus</i> 18.9 %)	38 % RR = 0.62 IC 95 % = 0.36, 1.06 Absoluto: 35.9 <i>versus</i> 51.5 % (un estudio asma grave: 55 %, 23.3 <i>versus</i> 52 %)	
Frecuencia de visitas a urgencia/hospitalización	64 % RF = 0.36 IC 95 % = 0.20, 0.66 Absoluto: 0.05 <i>versus</i> 0.15*	33 % RF = 0.67 IC 95 % = 0.39, 1.17 Absoluto: 0.077 <i>versus</i> 0.12	55 % RF = 0.45 IC 95 % = 0.14, 1.47 Absoluto: 0.043 <i>versus</i> 0.180 (asma grave: 93 %, Absoluto: 0.02 <i>versus</i> 0.32)	Eosinófilos ≥ 300 : 67 % Eosinófilos 150-300: 40 % Eosinófilos < 150: no significativo
ACQ-5 o 6 o 7 (reducción <i>versus</i> placebo)	0.43 IC 95 % = -0.56, -0.31	0.26 IC 95 % = -0.33, -0.18	0.29 IC 95 % = -0.4, -0.17	Igual que anti-IL-5: Menos que CMCI
SGRQ o AQLQ (reducción/aumento <i>versus</i> placebo)	SGRQ: -7.14 IC 95 % = -9.07, -5.21 (CMCI es -4)	AQLQ: 0.28 IC 95 % = 0.17, 0.39 (CMCI es 0.5)	AQLQ: 0.32 IC 95 % = 0.19, 0.45	Igual que anti-IL-5: Menos que CMCI
Reducción de dosis CSO mantenimiento <i>versus</i> placebo	50 % IC 95 % = 20, 75	No se menciona	50 % -50 a 100 %	Más pacientes con > 50 % reducción RR = 1.49 IC 95 % = 1.22-1.83
Cambios en VEF ₁	Menos que CMCI	Menos que CMCI	Menos que CMCI	Menos que CMCI

*Eventos por paciente por año. RF = razón de frecuencia, RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza intervalo de confianza de 95 %, CMCI = cambio mínimo clínicamente importante. ACQ = Cuestionario de Control de asma, SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire, AQLQ= Asthma Quality of Life Questionnaire, CSO = corticosteroide oral, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

mente importante), con excepción de mepolizumab, que mostró una mejoría considerable en la calidad de vida. Igual que para omalizumab, los subgrupos con mayor recuento de eosinófilos en sangre periférica mostraron mayor beneficio. En GINA 2020 se menciona que existe información acerca del uso de mepolizumab en niños, obtenida de un estudio abierto pequeño no controlado, pero por el momento la evidencia es insuficiente. En

México, mepolizumab se encuentra aprobado en individuos ≥ 12 años y benralizumab para los pacientes ≥ 18 años.

7.9.5. Anticuerpo monoclonal contra la unidad alfa del receptor IL-4 e IL-13: dupilumab

Otras dos interleucinas cruciales en la inflamación T2 son IL-4 e IL-13. La IL-13 estimula la hipertrofia del músculo liso y de las células caliciformes y la producción de óxido nítrico y junto con IL-4 estimula el cambio de clase de inmunoglobulina de IgG hacia IgE (apartado 4). Por ello, al ejercer un efecto inhibitorio específico de esta vía inmunológica, el dupilumab ha mostrado eficacia en patologías con inflamación T2, como el asma eosinofílica grave, pero también en otras patologías alérgicas como la dermatitis atópica. Además, ha mostrado eficacia en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Específicamente para dupilumab, un valor de FeNO elevado podría ser un marcador predictor de mayor probabilidad de éxito, independientemente del recuento de eosinófilos, por la relación directa entre la IL-13 y la producción de óxido nítrico. En congruencia con lo anterior, en los ensayos clínicos únicamente no se ha observado eficacia con dupilumab en pacientes con FeNO < 25 ppb y eosinofilia $< 150/\mu\text{L}$.⁷⁰ Sin embargo, en pacientes manejados con CSO de mantenimiento, el dupilumab puede ser eficaz, independientemente del recuento de eosinófilos en sangre. [? Pregunta clínica 30](#) Durante el curso del manejo con dupilumab se observa una reducción importante de la IgE sérica y de la FeNO.⁷¹

Anti-IL-4/13R α (dupilumab):
Sugerimos en ≥ 12 años
 Evidencia: ERS/ATS calidad baja, GEMA A
 Recomienda: ERS/ ATS sugiere

7.9.6. Selección del manejo biológico en el paciente con asma grave T2

Una vez que el médico haya determinado que se trata de un paciente con asma grave con inflamación eosinofílica (T2), alérgica o no, llegará el momento de considerar iniciar el manejo con un agente biológico. Aunque la guía GEMA 5.0 reserva el uso del biológico únicamente para los pacientes con asma grave descontrolada, en MIA se considera que aun en pacientes con asma grave controlada se podría agregar un agente biológico, dado que a largo plazo el uso de CSO (o incluso dosis altas de CSI) pueden causar EA importantes. El mayor beneficio que se ha documentado con los biológicos es la reducción de crisis asmáticas y la reducción de la dosis de mantenimiento de los CSO, por lo que se puede considerar el uso de biológicos como alternativa terapéutica potencialmente ahorradora de corticosteroides. Dado que todos los biológicos tienen un mecanismo de acción ligeramente diferente, habrá mayor o menor posibilidad de éxito con cada uno de ellos según las características del paciente, por lo que su prescripción deberá individualizarse. También podría suceder que un biológico no funcione o no dé resultados óptimos en relación con otro. En raras ocasiones se ha descrito la necesidad de usar dos biológicos para controlar el asma.

A fin de prescribir un agente biológico, en primer lugar se debe determinar si se trata de asma eosinofílica alérgica, en cuyo caso los dos biológicos de primera línea serán omalizumab o dupilumab y, como segunda línea, benralizumab o mepolizumab. Para asma eosinofílica no alérgica, en MIA no se emite preferencia para alguno de los cuatro biológicos.

Con la figura 18 se pretende guiar al médico en su primera elección de biológico, con base en la endotipificación del paciente y los valores de corte descritos en el cuadro 11. Empero, las opciones propuestas son sugerencias y otros factores pueden cambiar la elección del biológico idóneo en cada paciente (cuadros 12 y 13). Además, los puntos de corte no son rígidos y se tendrá que tomar en cuenta que también los pacientes con

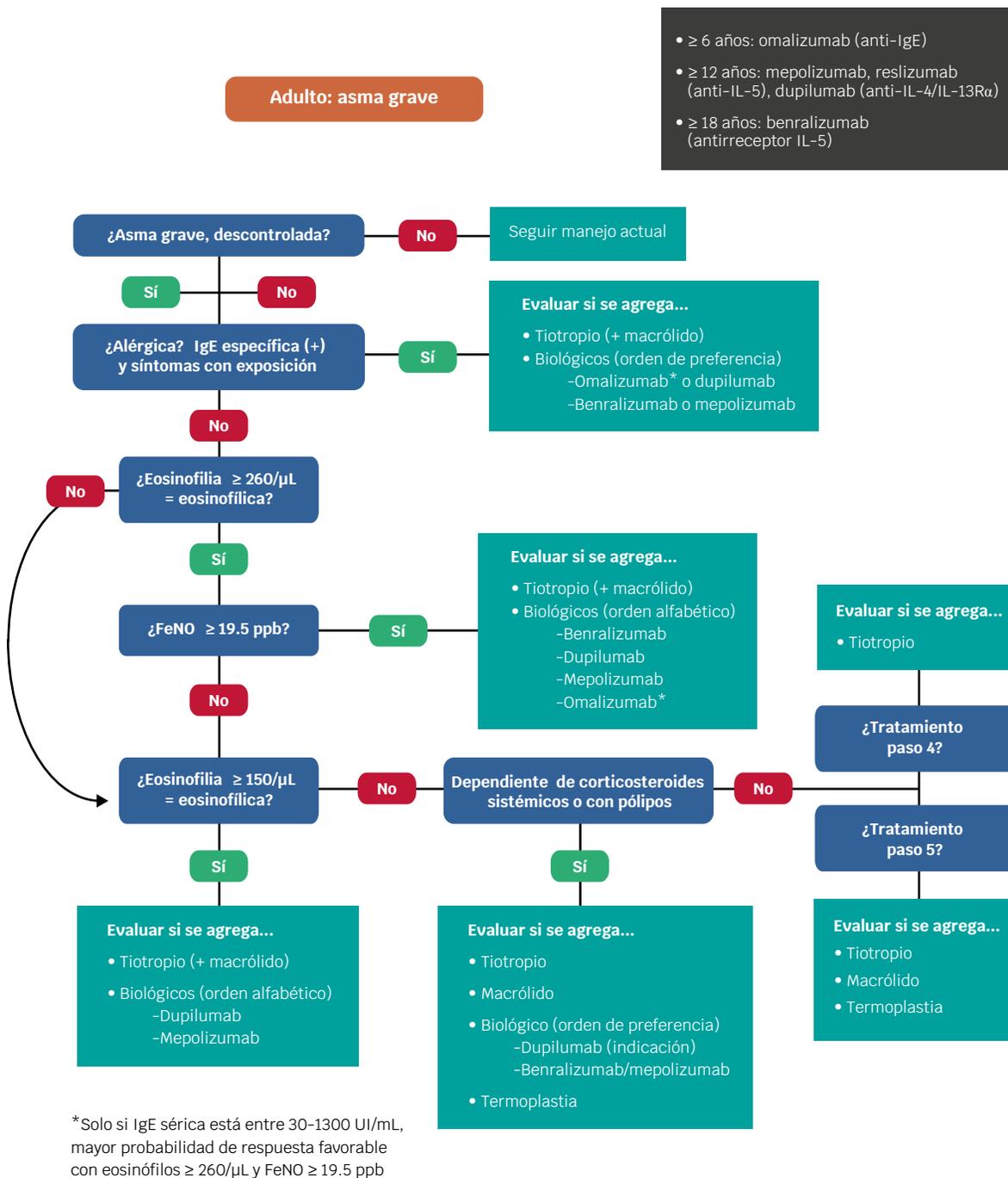


Figura 18. Algoritmo para guiar la selección del biológico inicial en adultos con asma grave, tomando en cuenta indicaciones en México (recuadro en extremo superior derecho), edad autorizada en nuestro país y probabilidad de eficacia. Aunque los biomarcadores pueden guiar en la selección de un agente biológico, también se ha demostrado eficacia en pacientes que no cumplen con los criterios de este algoritmo, el cual se debe tomar solo como una guía. Existen otros factores, como los económicos y administrativos, que también se tomarán en cuenta para la selección. IgE = inmunoglobulina E, IL = interleucina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

Cuadro 13. Detalles y dosificación de los anticuerpos monoclonales en asma grave T2 según su indicación oficial en México (con base en la información para prescribir)

	Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab	Dupilumab
Mayor probabilidad de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> Asma inicia en infancia Síntomas activan con exposición a alérgeno (eosinófilos $\geq 260/\mu\text{L}$, FeNO ≥ 20 ppb, pero también cuando normal) 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor recuento de eosinófilos en sangre (fuertemente predictivo) Número de crisis último año (fuertemente predictivo) Asma inicia en la edad adulta Poliposis nasal CSO de mantenimiento 			<ul style="list-style-type: none"> Mayor recuento de eosinófilos en sangre (fuertemente predictivo) FeNO alto
Indicación para México: adicional al tratamiento de mantenimiento	Asma alérgica persistente moderada o grave no controlada con CSI	Asma grave eosinofílica refractaria	Aún no disponible en México	Asma severa eosinofílica no controlada en adultos	Asma moderada a grave con un fenotipo o asma dependiente de CSO
Edad	> 6 años	≥ 12 años	(≥ 12 años)	≥ 18 años	≥ 12 años
Dosis	0.016 mg/kg/mes/UI IgE. Cada inyección 150 mg	100 mg	3 mg/kg	30 mg	400 mg* (1ª dosis) 200 mg (dosis subsecuentes)
Intervalo de dosis	15-30 días	1 mes	4 semanas	4 semanas (1-3), 8 semanas (4+)	15 días
Vía de administración	SC, jeringa prellenada. Autoadministración	SC, reconstituir, administrar y vigilar por un profesional de la salud	Intravenosa (SC en estudio)	SC, jeringa prellenada. administrar y vigilar por un profesional de la salud	SC, jeringa prellenada. Autoadministración
Evidencia a largo plazo	Sí	4.5 años ¹⁶⁸		2 años ¹⁶⁹	Aún no en asma
Uso en embarazo y lactancia en México	Sí en embarazo, FDA categoría B, pero no iniciar por riesgo de anafilaxia (GEMA C)	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo, no se use Lactancia, no se use 	No autorizado en México	<ul style="list-style-type: none"> Embarazo, debe evitarse. Lactancia, debe evitarse 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar riesgo-beneficio Embarazo, no debe emplearse Lactancia, no debe administrarse
Eficaz en otras comorbilidades	Urticaria crónica espontánea	Puede mejorar rinosinusitis con poliposis nasal; GEPA		Rinosinusitis crónica con poliposis nasal ^{1**}	<ul style="list-style-type: none"> Rinosinusitis crónica con poliposis Indicación oficial para dermatitis atópica

*Para pacientes con asma grave. Para pacientes con asma grave y que toman CSO o para pacientes con asma grave y dermatitis atópica de moderada a grave como comorbilidad o adultos con rinosinusitis crónica grave con poliposis nasal como comorbilidad, una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas. Para adolescentes < 60 kg solo usar las jeringas de 200 mg.

**Ya hay estudios, pero aún no se menciona en las guías de referencia.

FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, CSI = corticosteroide inhalado, CSO = corticosteroide oral, GEPA = vasculitis granulomatosa eosinofílica con poliangeítis, SC = subcutánea, FDA = Food and Drug Administration, GEMA = Guía Española para el Manejo del Asma.

valores de biomarcadores fuera de estos puntos de corte en ocasiones pueden responder adecuadamente.

El cuadro 13 muestra las características de los anticuerpos monoclonales y su indicación en México. Para hacer una elección balanceada se tomarán en cuenta los resultados de los biomarcadores del paciente, las posibles comorbilidades, las características de cada producto (incluyendo la posología), su administración (en el domicilio o por profesional de la salud), los posibles EA y su costo y posibilidad de reembolso.

7.9.7. Manejo de asma grave en pacientes con un patrón fisiopatológico no-T2

Una proporción considerable de los pacientes con asma grave tiene asma no-T2. El Registro Internacional de Asma Grave mostró que en 2020 aproximadamente un tercio de los pacientes con asma grave tiene un endotipo no-T2: 43 % tenía IgE < 150 UI/mL, la mitad < 300 eosinófilos/ μ L y 43 %, FeNO < 25 ppb.⁷² Aunque se han descrito algunas excepciones, en general este grupo no será candidato a biológicos. Además, son pacientes que pueden tener una respuesta insuficiente con CSI, incluso con dosis altas.

Existen tres opciones que se pueden agregar al manejo del asma grave en este grupo. Ya se mencionaron el tiotropio y macrólidos como medicación adicional. Además, en los pacientes que presentan frecuentemente broncoespasmo y están descontrolados a pesar de manejo paso 5, la termoplastia bronquial podría proporcionar beneficios por algunos años.

7.9.7.1. Termoplastia bronquial

La termoplastia bronquial tiene por objetivo reducir la cantidad y capacidad contráctil del músculo liso bronquial; es un procedimiento que consiste en la aplicación de calor, generado y controlado por una fuente de radiofrecuencia (65 °C), mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial a través del canal de trabajo de un broncoscopio flexible.^{73,74}

Los resultados de los estudios mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, del control y reducción de exacerbaciones. La eficacia sobre la reducción de crisis se mantiene tras cinco años de realizar el procedimiento.⁷⁵ Sin embargo, con relación con las pruebas de función respiratoria no se observa mejoría significativa ni tampoco se observa en la disminución del uso de medicamentos de rescate.^{73,74}

Se puede considerar en pacientes adultos con asma grave no controlada (evidencia B), en los casos en los que la administración de fármacos biológicos haya fracasado (recomendación B GEMA).

En el cuadro 14 de detallan algunas indicaciones y contraindicaciones para el procedimiento. En MIA se enfatiza que este procedimiento únicamente se debe realizar en centros altamente especializados en esta técnica, la cual no está exenta de riesgos y debe utilizarse solo en pacientes bien seleccionados.^{73,74}

7.10. Asma grave en niños y adolescentes

El asma grave en niños y adolescentes no es una patología frecuente. Particularmente en niños existen varias patologías que se pueden confundir fácilmente con asma. Igual que en el adulto, el primer escalón del abordaje en un paciente pediátrico con asma descontrolada es realizar un buen diagnóstico (apartado 5 y específicamente para niños \leq 5 años, apartado 5.4).

Cuadro 14. Algunas indicaciones y contraindicaciones para termoplastia bronquial^{76,77}**Indicaciones**

- Adulto entre 18 y 65 años
- Asma grave, no controlada con CSI(A) + LABA
- Perfil de inflamación asmática no-T2 o con T2 con falla a tratamiento de varios biológicos
- $VEF_1 > 50-60 \%$
- Prueba de metacolina positiva: $PC_{20} < 8 \text{ mg/dL}$
- Cuestionario AQLQ ≤ 6.25 puntos

Contraindicaciones en pacientes con...

- Hábito de consumo de tabaco en el último año ($IPA \geq 10$)
- Enfisema, bronquiectasias, atelectasias
- Contraindicación para fibrobroncoscopia con sedación
- Marcapasos, desfibrilador interno o implante de otro aparato electrónico
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los medicamentos que se usarán en el procedimiento (lidocaína, atropina y benzodiazepinas)
- Manejo de inmunosupresores
- Antecedente de termoplastia bronquial
- Antecedente ≤ 2 años de crisis asmática con peligro de la vida (admisión a unidad de cuidados intensivos, intubación)

Precauciones en pacientes con...

- Crisis asmática o cambio en la dosis de CSO (aumento o reducción) ≤ 14 días
- Coagulopatías conocidas
- Uso crónico de anticoagulantes, medicamentos antiplaquetarios, aspirina u otros AINE que no se pueden interrumpir

CSI(A)= corticosteroide inhalado en dosis alta, LABA = broncodilatador $\beta 2$ -adrenérgico de larga duración, VEF_1 = volumen espirado forzado en el primer segundo; PC_{20} = dosis de metacolina requerida para provocar una caída del VEF_1 de 20 %, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, IPA = índice de paquetes/año, CSO = corticosteroide oral.

Los pacientes menores de cinco años con diagnóstico clínico de asma de difícil control deben contar en todos los casos con una oscilometría que permita identificar las resistencias de la vía aérea y determinar si hay o no reversibilidad al uso de broncodilatadores, con lo cual se sustentará el diagnóstico de asma. Por otra parte, la no disminución de la resistencia indica que debe realizarse protocolo del diagnóstico diferencial. Para ello, diversas patologías a considerar se encuentran en el cuadro 9. Al evaluar, sin embargo, es necesario tomar en cuenta que varias de estas patologías también pueden ser comorbilidades, es decir, el paciente además padece del asma. Para un manejo integral se debe evaluar todas estas posibilidades. Por ello, en MIA se indica referir estos pacientes al especialista.

7.10.1. Asma difícil de tratar en los niños y adolescentes

Para el manejo del paciente pediátrico con asma difícil de tratar aplican los mismos lineamientos que para el paciente adulto (apartado 7.5): evaluación de la adherencia al tratamiento y la técnica de inhalación, indicaciones precisas para evitar la exposición a factores irritantes, incluyendo el humo de tabaco y alérgenos; así como atender cualquier

comorbilidad que puede complicar el control del asma. Asimismo, se investigará la existencia de factores psicosociales: atender al asma descontrolada del niño en ocasiones es el único evento que mantiene la familia unida, haciendo que persista en su enfermedad.

Una vez atendido todo lo previo, si el niño sigue necesitando tratamiento del paso 5 o se descontrola al bajarle al paso 4, se trata de una verdadera asma grave pediátrica. En este momento estará indicada la endotipificación del asma: es decir, pedir eosinófilos en sangre periférica, FeNO e IgE total y específica para determinar si hay alergia, si existe inflamación eosinofílica (T2) o si es un asma no-T2. Para la interpretación de una eventual eosinofilia en niños, debe recordarse que la parasitosis constituye una posible causa; en caso de duda, desparasitar y repetir la biometría hemática semanas después. La gran mayoría de asma grave en niños es asma alérgica, frecuentemente polialergia, incluyendo alergia alimentaria. El asma eosinofílica no alérgica es menos frecuente y son raros los niños con asma neutrofílica (GEMA C).

7.10.2. Tratamiento del asma grave en niños y adolescentes

Las sugerencias de MIA para el manejo farmacológico en los niños y preescolares con asma se encuentran respectivamente en las figuras 13 y 14. Después de aumentar la dosis del CSI, sigue añadir un segundo o tercer controlador, como los LABA, tiotropio o montelukast. Para el grupo etario de cuatro años en adelante se podría aplicar la estrategia MART. El tiotropio está autorizado en México a partir de los seis años y existen datos de seguridad a partir de un año.³² Los miembros de MIA sugieren dejar el uso de los macrólidos limitado a los adultos. Sin embargo, para el manejo del asma grave en ≤ 3 años, la evidencia es muy limitada y por ello no se indicó manejo en la figura 14. Si no se logra control con CSI(A), empíricamente se podrían ocupar tratamientos sinérgicos (CSI + LABA), agregar tiotropio o montelukast. Dosis superiores a 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ fluticasona rara vez aumentan el control (GEMA C). Un ciclo corto de siete días de CSO a dosis de 1 mg/kg/día podría ayudar a definir mejora con CSO y la eventual utilidad de un manejo de mantenimiento a dosis bajas de varias semanas de CSO.

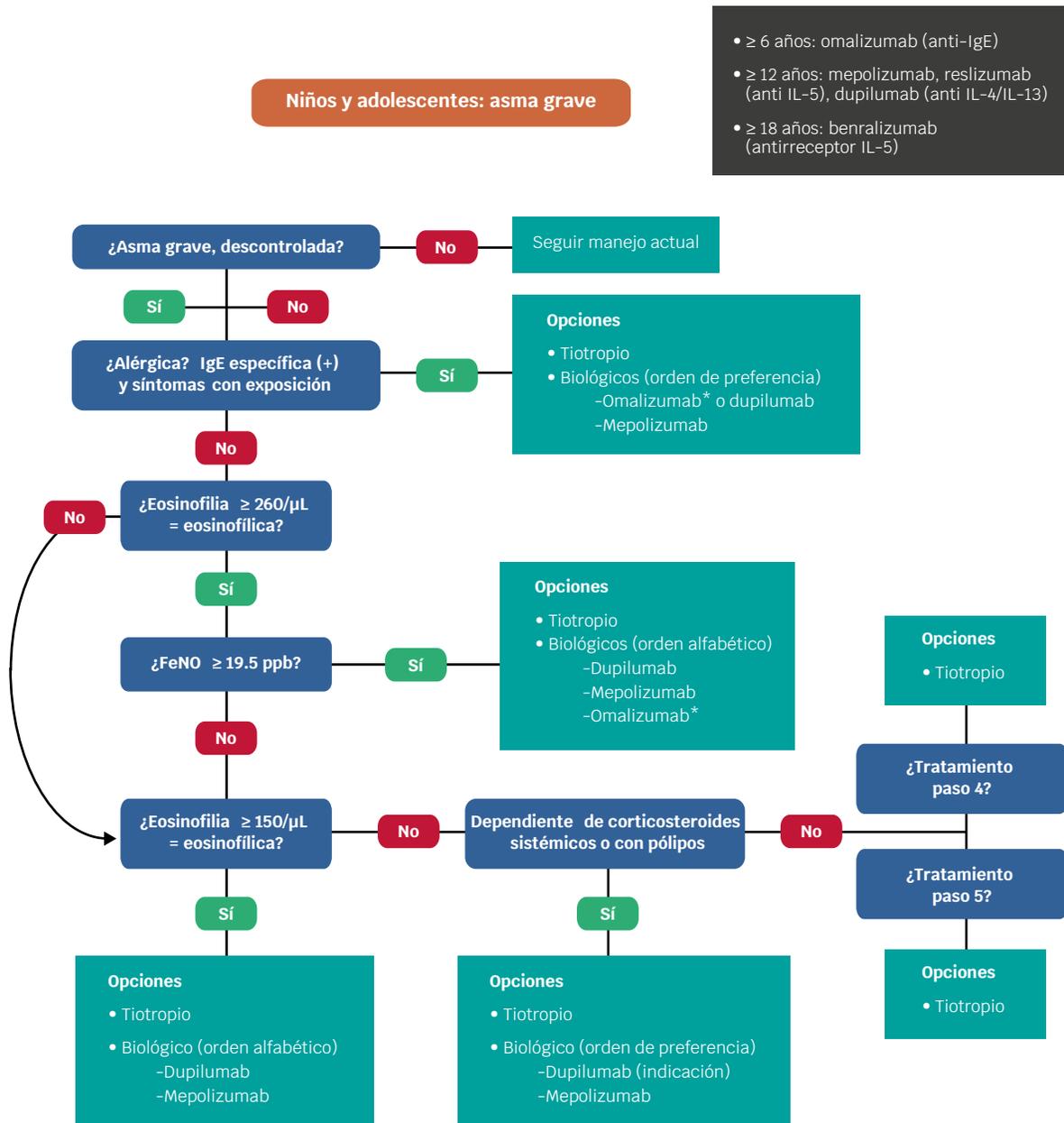
Para los niños con asma alérgica, en MIA se sugiere agregar ITA al manejo de mantenimiento de paso 2 a 4, como manejo casual; se podría ocupar una vez que la gravedad del asma se baje a paso 4.

En preescolares no hay evidencia para eficacia ni seguridad con el uso de biológicos. Para los pacientes de 6 años en adelante omalizumab está indicado en asma alérgica grave (figura 19). Para mepolizumab existe evidencia en ≥ 6 años (GEMA B), pero aún no cuenta con autorización para esta edad en México. En pacientes ≥ 12 años de edad con asma T2 no alérgica, mepolizumab y dupilumab cuentan con aprobación en México; benralizumab tiene aún pocos estudios en ≥ 12 años⁷⁸ y por ello hasta el momento solo tiene autorización de uso para ≥ 18 años.

7.11. Monitoreo de paciente con asma grave

7.11.1. Parámetros de monitoreo

Para el monitoreo del paciente con asma grave, en MIA se propone utilizar los parámetros descritos en el cuadro 15. Se debe considerar el perfil holístico del paciente con asma grave, por ello recomendamos hacer uso de varios índices, tanto clínicos como fisiológicos y biológicos (parte derecha de figura 17). Se mencionan en orden de importancia, establecido mediante proceso Delphi entre los miembros de MIA, con



*Solo si IgE sérica está entre 30-1300 UI/mL

Mayor probabilidad de respuesta favorable con eosinófilos ≥ 260/μL y FeNO ≥ 19.5 ppb

Figura 19. Algoritmo para ayudar en la selección del manejo adicional o biológico en niños y adolescentes (≥ 6-17 años) con asma grave, tomando en cuenta indicaciones en México, edad autorizada en nuestro país (recuadro en extremo superior derecho) y probabilidad de eficacia. Aunque los biomarcadores pueden guiar en la selección de un biológico, también se ha demostrado eficacia en pacientes que no cumplen con los criterios de este algoritmo, el cual se debe tomar solo como una guía. Existen otros factores, como los económicos y administrativos, que también se tomarán en cuenta para la selección. IgE = inmunoglobulina E, IL = interleucina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

Cuadro 15. Parámetros de respuesta para el monitoreo para el paciente con asma grave (incluido CMCI, cuando sea aplicable)⁷⁹

Desenlace	CMCI
1. Exacerbaciones	Reducción de 20 a 40 %
2. Esteroides sistémicos	Reducción > 50 % de la dosis diaria respecto al valor basal
3. Cuestionario ACT	≥ 3 puntos para > 18 años, ≥ 2 puntos para pacientes ≤ 18 años
4. Espirometría con reversibilidad	↑VEF ₁ ≥ 200 mL
5. Cuestionario miniAQLQ	Cambio ≥ 0.5 en el promedio de puntuación global o por cada dominio
6. Efectos adversos de los medicamentos y del biológico (apartado 7.10.1)	
7. Nivel de inflamación eosinofílica (pregunta clínica 7.10)	
7a) FeNO	La reducción depende de FeNO basal: <ul style="list-style-type: none"> • FeNO ≥ 50 ppb: ↓ ≥ 20 % • FeNO < 50 ppb: ↓ ≥ 10 ppb
7b) Eosinófilos en sangre periférica	↓ 50 %
7c) Eosinófilos en esputo inducido*	No se encontró CMCI publicado
(Para dupilumab: IgE total)	No se encontró CMCI publicado

*Únicamente en centros especializados y en pacientes controlados.

CMCI = cambio mínimo clínicamente importante, ACT = Prueba de Control del Asma, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, AQLQ = Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IgE = Inmunoglobulina E.

sus valores de cambio mínimo clínicamente importante. Para definir si un paciente con asma grave está respondiendo adecuadamente al tratamiento, en especial a un agente biológico, el médico se basará en los parámetros clínicos y la función pulmonar (cuadro 15, números 1 a 6). Se complementan con los parámetros biológicos, que son más bien informativos.

El paciente con asma grave requiere un seguimiento riguroso, con consultas por lo menos cada uno o dos meses. En MIA se sugiere el siguiente esquema para obtener los parámetros de monitoreo de acuerdo con cada cierto intervalo de tiempo durante las consultas de seguimiento (figura 20).

Los parámetros biológicos de seguimiento  **Pregunta clínica 31** pueden variar dependiendo del agente biológico utilizado. Comentamos lo siguiente:

- *Para omalizumab*: no es de utilidad la IgE sérica total para el monitoreo y el seguimiento.
- *Para benralizumab y mepolizumab*: recuento de eosinófilos en sangre periférica.
- *Para dupilumab*: reducción del FeNO. Aunque existe alguna evidencia de su potencial para reducir significativamente el nivel sérico de IgE total y específica a las 12 semanas de uso de este biológico, aún no se ha reportado su relación con la eficacia clínica.⁷¹

Cabe mencionar que un grupo de expertos globales definieron, mediante un panel Delphi de varias rondas, el concepto de súper respondedores, que alude a los pacientes con muy buena respuesta al agente biológico.⁸⁰ Para ello, fijaron criterios mayores y menores, de los cuales un súper respondedor deberá cumplir tres, incluyendo mínimo dos criterios mayores (figura 21).

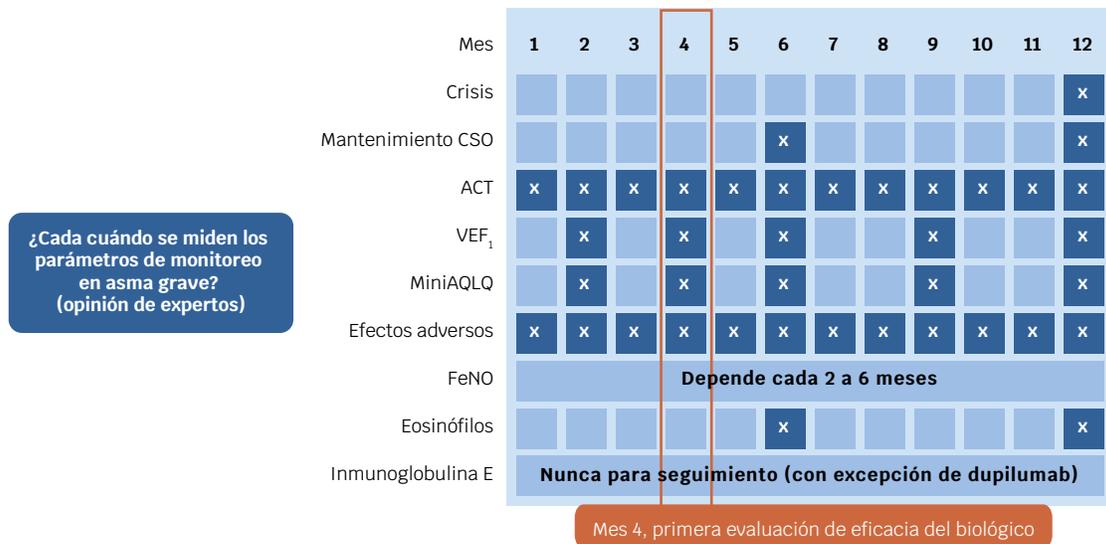


Figura 20. Se resumen las sugerencias de los parámetros para evaluar eficacia de un biológico y la frecuencia de su monitoreo para las consultas de seguimiento del paciente con asma grave. Los parámetros enmarcados en anaranjado son los más importantes para tomar la decisión de continuar o no con un biológico; los restantes son informativos. Los tiempos y parámetros marcados no pueden considerarse rígidos y deberán ajustarse según las condiciones y características de cada paciente y unidad de salud.

7.11.2. Cambio de biológico por falta de efectividad

En concordancia con lo publicado en GINA 2020, en MIA también se sugiere evaluar la eficacia de un agente biológico a los cuatro meses, con base en lo reportado para omalizumab. Para considerar la eficacia clínica se necesita 99 % de reducción de la IgE sérica libre, lo que generalmente se logra entre los cuatro y seis meses de tratamiento.¹⁶⁸



Figura 21. Criterios consensuados por un grupo internacional de expertos en asma grave para identificar pacientes súper respondedores al tratamiento biológico, 12 meses posteriores de iniciado el manejo.⁸⁰ VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CSO = corticosteroide oral.

Si no se obtiene ninguna mejoría, se puede considerar cambiar el tratamiento por otro biológico, tomando en cuenta los parámetros que indican la probabilidad de eficacia con cada uno (cuadro 15). Al observar alguna mejoría a los cuatro meses, se deberá continuar el tratamiento con el mismo biológico hasta cumplir seis meses o máximo un año ( [Pregunta clínica 32](#)). Es importante también volver a evaluar la adherencia del paciente al tratamiento basal de mantenimiento según el paso 5,⁸¹ ya que el biológico es un medicamento incluido en este paso, pero que no sustituye un manejo adecuado de mantenimiento farmacológico.

7.11.3. ¿Hasta cuándo seguir con un agente biológico?

En relación con omalizumab, un estudio mostró que después de cinco años de uso se logró en algunos pacientes espaciar la dosis de omalizumab y, finalmente, retirarlo, continuando únicamente con manejo de mantenimiento farmacológico.⁸² Otra serie de casos reportó acerca de la discontinuación exitosa del manejo de omalizumab después de seis años en pacientes con asma alérgica grave con alergia al gato, que simultáneamente recibieron ITA específica.^{83,84} Aunque la experiencia con el uso de los biológicos anti-IL-5 y anti-IL-4/13 es todavía limitada hasta este momento, ya existen datos clínicos reportados de discontinuación de mepolizumab, después de su administración mensual durante tres años, aunado al tratamiento de mantenimiento habitual para asma: en comparación con el grupo con placebo de biológico continuar con mepolizumab redujo la tasa de pacientes en quienes el asma empeoró clínica y funcionalmente (Bel *et al.*, póster, 2020).

7.12. Complicaciones en el paciente con asma grave

Además de las complicaciones generales de cualquier paciente con asma (apartado 8), en pacientes con asma grave existen algunos aspectos adicionales que se tendrán que vigilar respecto a otros EA por la medicación y afectaciones emocionales secundarias que suelen presentar los pacientes con asma grave.

7.12.1. Efectos adversos de la medicación

Para el seguimiento del paciente con asma grave también se vigilarán los posibles EA, tanto de las dosis altas del CSI o CSO, como del agente biológico (o, en su caso el inmunosupresor). En MIA se sugiere prestar atención especial (aunque no necesariamente limitarse) a lo siguiente:

- *CSI o CSO a dosis altas*: hiperglucemia, osteoporosis, cataratas, hipertensión arterial sistémica, detención en el crecimiento, aumento de peso, gastritis/úlceras gástricas, ansiedad/depresión.
- *Retiro gradual de CSO o reducción de CSI(A)*: insuficiencia suprarrenal, especialmente durante estrés (cirugía, infección). En estos casos se debe considerar suplementar con dosis fisiológicas de 5 a 7.5 mg/día de prednisona o equivalente. Se puede vigilar con la prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotropa (apartado 7.7).
- *Omalizumab*: reportes iniciales sugirieron una relación con desarrollo de neoplasias, pero en análisis más recientes no se ha corroborado.⁸⁵
- *Biológicos anti-IL-5*: parasitosis (aunque no hay suficiente evidencia).
- *Dupilumab*: conjuntivitis (casi exclusivamente en pacientes con dermatitis atópica).

7.12.2. Afectaciones emocionales

Las alteraciones emocionales son más frecuentes en pacientes con asma grave. Se comentan detalles en el apartado 10.2.

7.12.3. Obesidad

Ver apartado 10.1.

8. Complicaciones del asma

Las complicaciones del asma se pueden dividir en tres grupos: efectos adversos de la medicación, comorbilidades y problemas socioeconómicos. En cuanto a las comorbilidades, pueden ser patologías que coexisten con el asma, pero también pueden aparecer como consecuencia del asma, como ansiedad y depresión, reflujo gastroesofágico (exacerbado por tos), obesidad (por reducción en ejercicio físico), por mencionar algunos (apartado 10).

El asma puede llevar a problemas socioeconómicos por el costo directo de la medicación y la atención médica, pero también tiene costos indirectos por ausentismo laboral, del paciente o de su cuidador, o rendimiento reducido (en el trabajo o la escuela). Los efectos adversos secundarios a algunos grupos de medicamentos manejados en los pasos 1 a 4 se mencionan también en los apartados 6.2 y 7.12.

8.1. Efectos adversos de algunos grupos de medicamentos

8.1.1. Corticosteroides inhalados

Después de la inhalación de los CSI, una gran proporción de la dosis inhalada (80 a 90 %) se deposita en la orofaringe y se ingiere; después se absorbe a nivel intestinal y tras pasar por el hígado llega a la circulación sistémica. La fracción deglutida se reduce notablemente si se administra el inhalador de dosis medida con un espaciador de gran volumen. Enjuagar la boca después del uso de un inhalador de polvo seco (por ejemplo, Turbuhaler®, Diskus®) logrará el mismo efecto. Así, finalmente entre 10 y 20 % del fármaco inhalado se deposita en el aparato respiratorio.⁸⁶

Existen diferencias importantes en el metabolismo de los CSI. La budesonida sufre un metabolismo extenso de primer paso en el hígado, lo que implica que la cantidad que llega a la circulación sistémica (biodisponibilidad) es menor; así el propionato de fluticasona, la ciclesonida y la budesonida tienen una baja biodisponibilidad oral (< 1 %).⁸⁷

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es una preocupación; un meta-análisis mostró que los CSI exhiben una supresión suprarrenal dosis-dependiente; esta se manifiesta claramente en beclometasona (8.4 % por 100 µg), menos en budesonida y fluticasona (3.1 a 3.2 %) y es casi nula en ciclesonida.⁸⁸ En la vida real, sobre todo se observa con dosis altas y administración prolongada por meses; no así con dosis medias o bajas.

Los CSI pueden tener efecto en la disminución de la cantidad de hueso de nueva formación; esta disminución se atribuye a un efecto directo en la función de los osteoblastos. En general, las dosis bajas y medias tienen pocos o nulos efectos sobre la densidad ósea,⁸⁹ sin embargo, el riesgo de pérdida ósea es mayor con dosis altas: 12 %

de aumento de riesgo por 1000 µg/día de beclometasona o equivalente.⁹⁰ En los niños puede resultar en una reducción en la velocidad de crecimiento, pero esta se observa solo los primeros uno o dos años del manejo.⁹¹ Así, un metaanálisis mostró que la reducción final de la estatura del adulto es pequeña (1.2 cm);⁹² por otro lado, el asma mal controlada también puede reducir el crecimiento. Se considera que una dosis de 400 µg de budesonida/día o equivalente es segura; el riesgo de retención de estatura es mayor en dosis superiores a 800 µg/día.

El uso de esteroides sistémicos es un factor de riesgo para el desarrollo de cataratas, en particular catarata subescapular posterior; este efecto no se observa con dosis bajas o medias de corticosteroides inhalados y con dosis altas es poco frecuente.⁹³

Los efectos locales más comunes son la disfonía (5 a 50 %), candidiasis oral (más frecuente en adultos mayores) y rash por contacto con corticosteroide en la zona perioral en niños que usan mascarilla. Para disminuir estos EA se recomiendan una adecuada técnica de uso del inhalador, utilizar espaciadores, disminuir frecuencia de administración, enjuagar la boca con agua después de la administración y enjuagar la cara del niño después de inhalar.⁸⁷

8.1.2. Tiotropio

El tiotropio es el LAMA que se utiliza en el tratamiento de asma. La reacción adversa más frecuente es la sequedad de boca (8.2 a 16 %). En la mayoría de los casos es leve y desaparece al continuar el tratamiento. También se han descrito estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca, glaucoma y dificultad en la micción. Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y de la constipación intestinal.⁹⁴

8.1.3. β2-agonistas

En general, los β2-agonistas a dosis terapéuticas tienen pocos efectos secundarios. A nivel cardiológico pueden ocasionar trastornos del ritmo; el más común es la taquicardia sinusal y se debe principalmente a la estimulación directa de los receptores β2.

El efecto adverso más frecuente es el temblor y se debe a un desequilibrio entre la activación de grupos musculares de respuesta lenta y rápida. La percepción subjetiva de temblor varía entre individuos; después del uso diario por una a dos semanas, el cuerpo generalmente se habitúa y se reducen estos efectos colaterales.

Respecto al sistema nervioso central, podría existir sensación de inquietud, nerviosismo, irritabilidad y cefalea. A nivel metabólico pueden ocasionar hipocaliemia, pero solo en raras ocasiones se necesitará tratamiento sustitutivo. Lo anterior se debe a una estimulación de los receptores β2 acoplados al sistema de Na/K ATP-asa en el músculo esquelético, que condiciona la entrada de potasio a las células.⁹⁵

9. Variantes del asma

9.1. Asma ocupacional

El asma ocupacional⁹⁶ es el asma inducida por la exposición laboral a agentes que se encuentran en el lugar de trabajo. Es la enfermedad ocupacional respiratoria más frecuente y se estima que abarca 5 a 25 % del asma de nuevo diagnóstico en la edad adulta.⁹⁷

9.1.1. Cuándo sospechar

Se conocen diversos agentes causales asociados con el desarrollo del asma ocupacional y se clasifican de acuerdo con el peso molecular; se trata de sustancias capaces de inducir una reacción inflamatoria, así como otras sustancias que tienen más bien un efecto químico irritante (cuadro 16).

Además de estas asociaciones causales directas existen otros factores relevantes asociados con el desarrollo del asma ocupacional.

- *Nivel de exposición:* a mayor nivel de exposición, más riesgo.
- *Atopia:* principalmente en los pacientes expuestos a agentes de alto peso molecular.
- *Tabaco:* asociación de riesgo reportada para el desarrollo de asma por agentes de alto y bajo peso molecular.

9.1.2. Tipos de asma ocupacional

De acuerdo con la exposición laboral se describen diversos tipos de respuesta biológica causantes del asma ocupacional:

Cuadro 16. Clasificación de agentes causantes de asma ocupacional		
Clase	Agente	Trabajos con riesgo de exposición
Alto peso molecular		
Animales	Ácaros, ratas, crustáceos, epitelio de mamíferos	Laboratorios, agricultura, veterinaria, procesamiento de mariscos
Cereales y harinas	Polvo de cereales, trigo, cebada, avena, maíz	Industria panificadora, panadería, pastelería, industria cervecera
Enzimas	Amilasa, alcalasa	Laboratorios farmacéuticos, panadería
Látex	Látex	Sector sanitario
Bajo peso molecular		
Diisocianatos	Diisocianato de tolueno, Diisocianato de metileno y diisocianato de hexametileno	Industrias donde se manipulan espumas de poliuretano, barnices, plásticos, aislantes, pinturas con pistola
Anhídridos ácidos	Ácido ftálico, ácido trimelítico, anhídrido maleico, anhídrido trimelítico	Lugares donde se manipulan resinas, plásticos, como las industrias químicas y de adhesivos
Metales	Sales de níquel, platino, cobalto, cromo, acero inoxidable	Refinerías de platino o donde se lleva a cabo trabajo de pulimento, esmerilado y curtido
Biocidas	Glutaraldehído y clorhexidina	Personal sanitario
Maderas	Cedro rojo y maderas tropicales	Carpintería, soldadura electrónica
Antibióticos	Penicilina, espiramicina, tetraciclina	Industria farmacéutica
Irritantes		
Lejía/sulfuman	Cloro, amoníaco, cloruro de hidrógeno	Limpieza
Humos	Humos	Bomberos
Gases	Dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono	Metalurgia, agricultura
Otros	Resina, ácido acético, sosas	Sanitarios, industria química

- *Asma ocupacional inmunológica*: causada por sensibilización a agentes químicos de alto peso molecular (proteínas y glucopéptidos > 10 kDa) que ocasionan producción de IgE específica y una respuesta alérgica típica. Está asociada a rinitis y conjuntivitis. Los agentes de bajo peso molecular inducen asma mediante un mecanismo no esclarecido del todo, pero que se asocian a mayor broncoespasmo y gravedad clínica.
- *Asma ocupacional no inmunológica*: inducida por irritantes en ausencia de sensibilización y representada principalmente por el síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea. Se presenta exacerbación de síntomas tras la exposición a altos niveles de concentración.

9.1.3. Cómo diagnosticar

Se requiere confirmar el diagnóstico de asma (apartado 5) y demostrar su relación con el medio laboral. Por ello es importante incluir una secuencia diagnóstica ordenada y dirigida conforme las siguientes herramientas:

- *Historia clínica y laboral*: es esencial para la detección temprana de riesgos e incluye exposición durante la realización de los pasatiempos; en asma ocupacional alérgica es frecuente que los síntomas de rinitis se inicien un año antes de los síntomas bronquiales. Tiene un valor de diagnóstico predictivo positivo bajo.
- *Pruebas inmunológicas*: estas pruebas únicamente indican que existe la sensibilización ante cierta sustancia. Se puede usar medición de IgE específica en suero o pruebas cutáneas (eventualmente intradérmicas), que identifican la presencia de IgE específica dirigida contra algún alérgeno; sin embargo, no establecen el diagnóstico.
- *Monitorización del flujo espiratorio máximo durante los periodos laboral y no laboral*: permite comparar la variación bajo la exposición *versus* fuera de la exposición. Tiene una sensibilidad reportada de 81 a 87 % y especificidad de 74 a 89 %.
- *Prueba de broncoprovocación específica*: se refiere a la inhalación del agente sospechoso a dosis crecientes con monitorización seriada del VEF₁. Es la prueba más confiable y de referencia para confirmar el diagnóstico de asma ocupacional.

Se han reportado otras pruebas disponibles y potencialmente útiles para evaluar la inflamación de la vía aérea como el esputo inducido y la FeNO; sin embargo, no son confirmatorias de asma ocupacional específicamente.

9.1.4. Cómo tratar

El tratamiento básico consiste en retirar al paciente del sitio de exposición a los agentes sensibilizantes; mientras más pronto, mejor el resultado. Los síntomas de asma e hiperreactividad bronquial persisten hasta en 70 % de los pacientes después de separarlos del lugar de trabajo, por lo que requieren tratamiento según los pasos del manejo de mantenimiento del asma y seguimiento específico continuo según la gravedad de la enfermedad.

9.2. Broncoconstricción por ejercicio

9.2.1. Cuándo sospechar

El broncoespasmo inducido por ejercicio es una condición en la cual existe una broncoconstricción (estrechamiento de la vía aérea) durante o inmediatamente después de realizar ejercicio. Esta definición se aplica a dos circunstancias:

- Individuos con asma en quienes al realizar ejercicio se desencadena broncoespasmo; ocurre en aproximadamente 90 % de los pacientes con asma, especialmente en aquellos no controlados.
- Personas sanas en quienes bajo ciertas circunstancias, el ejercicio les puede desencadenar broncoespasmo; se presenta en 5 a 20 % de la población general y esta prevalencia es mayor en los atletas de alto rendimiento, especialmente los que realizan ejercicio como nado, ciclismo, triatlón, pentatlón y remo, así como en aquellos que participan en juegos de invierno.

El broncoespasmo se ocasiona por el aumento en el volumen-minuto (inhalar y exhalar) que experimenta una persona al realizar ejercicio, especialmente cuando el aire que respira se encuentra frío y seco. La inhalación de altos volúmenes de aire seco ocasiona pérdida de agua en el epitelio bronquial, provocando cambios en la osmolaridad, induciendo la liberación de mediadores de la inflamación como histamina y leucotrienos y la consecuente broncoconstricción.

Los individuos que presentan broncoespasmo inducido por ejercicio o asma inducida por ejercicio presentan tos, sibilancias, disnea y sensación de opresión torácica durante o al término de realizar ejercicio, lo cual puede persistir hasta por dos o tres horas.

El diagnóstico es muy importante, especialmente en quienes se dedican a salvar vidas como bomberos, salvavidas, etcétera. Para hacer un diagnóstico objetivo, el individuo es evaluado mediante la prueba de reto bronquial con ejercicio, la cual consiste en realizar una espirometría basal (que cumpla con los criterios de calidad) y posteriormente se solicita al individuo realizar un ejercicio estandarizado, ya sea en banda o cicloergómetro, en un ambiente con temperatura aproximada de 20 °C y con menos de 50 % de humedad relativa. Al término del ejercicio, se le solicita nuevamente realizar maniobras de espirometrías seriadas cada cinco minutos por 30 minutos. La prueba se considera positiva cuando el VEF₁ disminuye ≥ 10 %, aunque debe continuarse la realización de maniobras de espirometría hasta los 30 minutos, ya que en algunos pacientes la disminución del VEF₁ puede ser mayor, lo cual indica un proceso más grave.¹³

9.2.2. Cómo tratar

El tratamiento principal consiste en realizar calentamiento previo al ejercicio físico extremo. En quienes solo existen síntomas al realizar ejercicio, como medida preventiva se sugiere que inhale un broncodilatador de acción corta 10 minutos antes de realizar ejercicio, aunque si esta medida se utiliza frecuentemente puede perder su efectividad.

En sujetos con diagnóstico de asma, la presencia de broncoespasmo inducido por ejercicio indica falta de control del asma, por lo que debe considerarse aumentar un paso en el tratamiento de la enfermedad. Si se considera que el asma se encuentra controlada y el paciente continúa con síntomas únicamente al realizar ejercicio, se recomienda dar un broncodilatador de acción corta o antileucotrienos antes de iniciar con la realización de la actividad física.

9.2.3. Recomendaciones

- Calentamiento antes del ejercicio (GINA recomienda, evidencia A).
- Evitar hacer ejercicio en sitios fríos y contaminados (GINA, evidencia C).

En broncoespasmo inducido por ejercicio:

- SABA o cromonas (GUIMA, evidencia 1++, recomendación A).
- SABA (evidencia A) y montelukast en aquellos entre 6 y 18 años (recomendación B, GEMA).

En asma exacerbada por ejercicio:

- CSI/CSI-formoterol (GUIMA, evidencia 1++, recomendación A).
- Budesonida-formoterol antes de realizar ejercicio en pacientes con asma leve (GINA, evidencia B).
- CSI, SABA, LABA en individuos > 5 años (SIGN: 1++ evidencia A). Los antileucotrienos 2+ en los niños de cinco a 12 años y 1++ en los pacientes > 12 años (SIGN, evidencia A y C).

9.3. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

9.3.1. Cuándo sospechar

La historia clínica de EREA comúnmente se inicia con obstrucción nasal grave que causa anosmia y que progresa hacia rinosinusitis crónica con pólipos agresivos, que reaparecen poco tiempo después de la resección quirúrgica. Subsecuentemente se desarrolla asma eosinofílica moderada o grave (eosinófilos en sangre $\geq 0.5/\mu\text{L}$) e hipersensibilidad a aspirina o AINE con crisis desde minutos hasta tres horas después de la ingesta de este medicamento. Es causada por un defecto metabólico que resulta en una liberación masiva de leucotrienos posconsumo de AINE. Una crisis se caracteriza por rinorrea, obstrucción nasal aguda, irritación de la conjuntiva y una coloración roja intensa en cuello. El broncoespasmo puede ser grave y llevar a paro respiratorio, a veces con choque. Es frecuente que EREA se asocie a asma grave con función pulmonar reducida; su prevalencia en los pacientes con asma es de 7 %, pero entre los pacientes con asma grave es de 15 %.⁹⁸

Se diagnostica por historia clínica con exacerbación (grave) del asma después del consumo de AINE. No se aconseja una prueba de reto con aspirina, solo en centros de alta especialidad, por el alto riesgo de provocar reacciones graves con broncoespasmo severo. Una prueba bronquial o nasal con acetilsalicilato de lisina es más segura y podría realizarse en centros secundarios. Hay que considerar que algunos pacientes tienen alergia al succinato de varios corticosteroides y únicamente toleran fosfato de dexametasona.

9.3.2. Cómo tratar

Evitar el consumo de aspirina o AINE (en ocasiones “ocultos” en productos combinados) y cualquier medicamento que inhiba la ciclooxigenasa-1 es primordial, pero no detiene la evolución natural de la enfermedad. En caso de tener que manejar algún antiinflamatorio, se puede optar por inhibidores de ciclooxigenasa-2 o paracetamol, pero de preferencia con observación estrecha en consultorio por dos horas la primera vez. Se prefieren los inhibidores altamente selectivos de ciclooxigenasa-2 como celecoxib, etoricoxib y paracoxib. El manejo del asma debe realizarse según los pasos comentados. Montelukast, como inhibidor de los receptores de leucotrienos, puede tener un lugar especial como co-manejo en EREA, si bien siempre debe considerarse la advertencia de posibles efectos graves neuropsiquiátricos (apartado 6.2.2).

La desensibilización mediante la ingesta diaria de aspirina puede mejorar en forma importante los síntomas, la calidad de vida, reducir la formación de nuevos pólipos, la presentación de sinusitis aguda, la necesidad de cirugía y la gravedad del asma. Sin embargo, solo puede realizarse en centros especializados de tercer nivel, por el riesgo de reacciones adversas.

Por la gravedad del asma, varios pacientes solo controlables con 7.5 a 10 mg diarios de CSO pueden ser candidatos al manejo con un agente biológico (GEMA, evidencia B). Se han reportado resultados muy alentadores con dupilumab^{99,100} y regulares con benralizumab,¹⁰¹ además, existe un reporte de caso con mepolizumab.¹⁰²

9.3.3. Consideraciones especiales

Al prescribir AINE se tendrá que preguntar siempre por la presencia de asma y avisar al paciente que debe detener su administración si el control del asma empeora (GINA, evidencia A). Sin embargo, generalmente no existe contraindicación para el uso de AINE en pacientes con asma, a no ser que con anterioridad hayan presentado EA y activación del asma por estos fármacos (GINA, evidencia A).

10. Asma y comorbilidades

El asma es una enfermedad que puede cursar con varias comorbilidades y con frecuencia la presencia de estas puede dificultar o complicar su diagnóstico preciso o la respuesta al tratamiento antiasmático. Esto es particularmente relevante en el contexto del asma grave o de difícil control, en las cuales ciertas comorbilidades son más frecuentes.¹⁰³ El tratamiento activo y adecuado de ciertas comorbilidades es importante porque estas no solo pueden empeorar o precipitar síntomas respiratorios, sino también afectar la calidad de vida. Algunas comorbilidades específicas, como la RA y el reflujo gastroesofágico, se han asociado a menor grado de apego al tratamiento del asma, de acuerdo con resultados de ensayos clínicos controlados, si bien el efecto benéfico real del manejo y control de las comorbilidades no ha podido ser cuantificado de forma precisa en el asma, por la gran heterogeneidad de los estudios. Un punto en común de todas las guías de referencia de MIA es el reconocimiento de la identificación de comorbilidades como una parte del manejo integral del asma, algunas de las cuales se mencionan a continuación.

10.1. Obesidad

Asma y obesidad son entidades crónicas comunes, cuyo incremento en frecuencia ha sido más o menos paralelo en las últimas décadas y que pueden coexistir, al grado de que se ha sugerido una relación causal.¹⁰⁴ El asma, por lo general, es más difícil de controlar en pacientes con obesidad; estudios al respecto indican que los individuos con obesidad tienen menor biodisponibilidad de óxido nítrico en la vía aérea, lo que puede potenciar su obstrucción y reducir la respuesta al CSI.¹⁰⁵ Además, puede haber sobreposición del asma con un fenotipo agregado de inflamación restrictiva de vías aéreas, así como asociación con otras comorbilidades relacionadas con obesidad, como la apnea obstructiva del sueño y el reflujo gastroesofágico, factores mecánicos, genéticos u otros indefinidos. En general, se reconoce que el asma es más frecuente en pacientes con obesidad que sin obesidad, aunque se estima que el asma es sobrediagnosticada en pacientes con obesidad.

10.1.1. Diagnóstico

Los pacientes con obesidad suelen presentar exacerbaciones frecuentes y una amplia variedad de síntomas, mientras presentan una función pulmonar poco alterada. En este contexto, la falta de acondicionamiento físico y la reducción del volumen pulmonar debido a la grasa abdominal pueden contribuir a la presentación de algunos síntomas respiratorios, por lo que los resultados de las pruebas confirmatorias para asma pueden no ser concluyentes.

10.1.2. Tratamiento

Es importante señalar que en pacientes con asma y obesidad, la respuesta terapéutica a los CSI puede ser menor (BTS/SIGN, evidencia B), por lo que el monitoreo de la enfermedad debe ser cuidadoso. Cuando coexisten obesidad y asma, se debe hacer un manejo multidisciplinario y contar con apoyo del especialista en nutrición para intentar reducir y controlar el peso, para prevenir y mejorar los síntomas respiratorios (BTS/SIGN, evidencia B). El monitoreo de estos pacientes siempre debe incluir valoración somatométrica (incluido el cálculo del índice de masa corporal).

Pese a que existe evidencia sólida respecto al efecto benéfico de la pérdida de peso sobre los síntomas respiratorios, el control y la necesidad de medicamentos antiasmáticos en estos pacientes,¹⁰⁶ esto no ha podido establecerse categóricamente en adolescentes y niños pequeños con asma, y la evidencia en estos grupos de edad es todavía limitada. Los resultados más rápidos en adultos se han observado posteriores a cirugía bariátrica, pero una reducción de peso de 5 a 10 % (meta por lo general accesible con dieta y ejercicio) puede ayudar a mejorar el control del asma y la calidad de vida.

10.2. Ansiedad y trastornos depresivos

Algunas situaciones psiquiátricas o psicopatológicas, particularmente trastornos depresivos, de ansiedad o ataques de pánico, han mostrado ser más prevalentes en pacientes con asma que en la población en general,¹⁰⁷ como también se observó en México.^{108,109} El estrés persistente se ha asociado a riesgo incrementado de presentar asma, e incluso puede afectar seriamente la respuesta al tratamiento con CSI y SABA. La relación del asma y algunos factores estresantes (personales, familiares, biológicos, psicológicos y sociales) es compleja, pero cada vez existe más información respecto a su potencial para alterar en grado variable la función neuroendocrina y otras funciones homeostáticas o sistemas fisiológicos.¹¹⁰

10.2.1. Diagnóstico

Estas entidades se han relacionado con mal control del asma y pobre apego al tratamiento, así como empeoramiento en la calidad de vida relacionada con el asma. La coexistencia de asma con alteraciones psicopatológicas plantea un escenario complejo para el médico, ya que los episodios psicopatológicos pueden provocar síntomas respiratorios súbitos o afectar la percepción del paciente ante ellos (por ejemplo, cuadros de respiración disfuncional como síndrome de hiperventilación y disnea por suspiro, disfunción de cuerdas vocales o tos psicógena). La presencia de algunas de estas comorbilidades, como depresión y ansiedad, son comunes en pacientes con asma grave, ya sea como consecuencias de esta o como factores asociados.¹¹¹

10.2.2. Tratamiento

La oportunidad de la atención médica en estos casos suele dificultarse y generar un círculo vicioso en el que es frecuente que estos pacientes tengan poca confianza en sus médicos, lo que influye en su apego al tratamiento. Los pacientes no acuden para el ajuste de medicación cuando experimentan descontrol. El sobreuso de salbutamol es frecuente con sus consecuencias (apartado 6.3.1) y la asistencia al servicio de urgencias es mayor.¹¹²

Es preciso hacer interrogatorio dirigido para identificar y prestar atención a las percepciones personales del paciente y a sus experiencias, para detectar estos trastornos, particularmente cuando el asma no puede ser bien controlada. Pese a que existen cuestionarios de escrutinio de síntomas de estrés, ansiedad y depresión, la mayoría no han sido validados para pacientes con asma. Cuando sea apropiado, estos pacientes deben ser referidos para evaluación por el psiquiatra o el paidopsiquiatra, para identificar y tratar de forma integral estos trastornos, dado que la evidencia indica que puede haber beneficios (Cochrane).¹¹³ A los tratamientos con medicamentos y terapia conductual cognitiva se les ha atribuido cierto potencial en los pacientes con asma, pero la evidencia al respecto es inconsistente. Otras entidades psicopatológicas más graves, como el trastorno bipolar o la esquizofrenia, parecen no ser más frecuentes en pacientes con asma que en la población general.¹⁰⁷

10.3. Enfermedades de la vía aérea alta

10.3.1. Rinitis

El término rinitis define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento o congestión nasal o prurito/picor de la nariz. Estos síntomas usualmente se manifiestan durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días. La rinitis puede subclasificarse como alérgica o no alérgica, dependiendo de la confirmación de sensibilización alérgica por medio de pruebas cutáneas de punción intraepidérmica o punción cutánea o pruebas *in vitro* para determinar la IgE específica sérica, incluso mediante pruebas de provocación nasal específica. La RA suele acompañarse de síntomas oculares (conjuntivitis).

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre enfermedades de la vía aérea superior (como RA y no alérgica o rinosinusitis) y asma.^{114,115} La mayoría de los pacientes con asma, alérgica o no, tienen rinitis coexistente y de 10 a 40 % de los pacientes con RA tienen asma. Se ha demostrado que la RA y la rinitis no alérgica son factores de riesgo para padecer asma y que padecer rinitis agrava el asma, empeora su control, sus síntomas y aumenta el consumo de recursos sanitarios.¹¹⁶

La asociación de RA y asma se indaga en algunos instrumentos útiles como el Índice Predictivo de Asma.¹¹⁷ Esta relación estrecha ha sido más evidente gracias a teorías conectivas como el concepto clásico de “vía aérea unida”, que sugiere la semejanza de los procesos inflamatorios en los diferentes niveles de la vía aérea, como sucede con el asma y la RA.¹¹⁸ De esta manera, la RA puede influir en el asma por medio de una serie de mecanismos, como la liberación de mediadores a la vía aérea o al torrente circulatorio, los reflejos neurales, el incremento en la producción de proge-nitores de células inflamatorias en la médula ósea y la exposición incrementada de la

vía aérea inferior a contaminantes ambientales inhalados, lo que favorece la respiración oral, entre otros.¹¹⁹

10.3.1.1. Diagnóstico

Debido a la alta coexistencia entre estas dos enfermedades, en la anamnesis del paciente con sospecha de asma se debe indagar también sobre la ocurrencia de prurito nasal, estornudos, obstrucción nasal, respiración oral y el uso de medicamentos de alivio para síntomas nasales. Es importante tomar en cuenta que la RA puede asociarse con tos debido a descarga retrornasal, en ausencia de asma. Algunas mediciones complementarias de utilidad en el diagnóstico de asma, como FeNO, se pueden modificar en RA. Otras pruebas diagnósticas complementarias para asma, como los retos de provocación bronquial con metacolina, también podrían ver afectada su especificidad por la ocurrencia de RA.

10.3.1.2. Tratamiento

El tratamiento con medicamentos con efecto en la vía aérea alta y baja que son usados para la RA (como corticosteroides de uso tópico) pueden ayudar a optimizar el manejo del asma;¹²⁰ el tratamiento con ITA ha demostrado proveer un efecto benéfico adicional cuando coexisten estas dos enfermedades.¹²¹ Probablemente el efecto más importante de la ITA en relación con estas enfermedades es que constituye el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la alergia y ha demostrado un sólido efecto preventivo para inicio de asma como parte de la progresión de la RA en niños;¹²² adicionalmente, estudios de seguimiento de cinco a 10 años reportan persistencia de este efecto preventivo inmunomodulador hasta siete años después de su conclusión, cuando la ITA ha sido utilizada por lo menos durante tres años.^{123,124}

La rinitis no alérgica también es una comorbilidad relativamente común en asma; un problema frecuente es que suele ser subdiagnosticada, sobre todo en el primer nivel de salud.^{125,126}

10.3.2. Rinosinusitis, con o sin poliposis nasosinusal

En cuanto a la rinosinusitis (RS) crónica, se ha reportado que hasta 90 % de los pacientes con asma leve a moderada y 100 % con asma grave tienen alteraciones radiológicas en los senos paranasales.¹²⁷ Un registro de pacientes con asma grave correlacionó la gravedad del asma y el descontrol con la presencia de rinosinusitis crónica con pólipos (40 % de los pacientes).¹²⁸ La RS se define como la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales caracterizada por obstrucción o congestión nasal o rinorrea anterior o posterior y, por lo menos, dos o más de los siguientes síntomas: dolor o presión facial, hiposmia o anosmia, así como cambios en la tomografía computarizada. Otras pruebas complementarias que pueden ser útiles en el estudio de la función nasal son las valoraciones objetivas de la obstrucción (rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, medición del flujo máximo inspiratorio nasal), del proceso inflamatorio nasal (citología nasal, biopsia) y la olfatometría.

La RS se clasifica como aguda cuando los síntomas duran < 12 semanas con resolución completa. La rinosinusitis crónica (síntomas durante tres meses o más) puede o no cursar con poliposis nasosinusal (PN). La PN es un subtipo diferenciado de RS que se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas y los senos

paranasales, que determina la formación de pólipos edematosos y fibrosos que ocupan las fosas nasales bilateralmente. La PN es frecuente (se estima que hasta 2 a 4 % de la población general la padece) y su diagnóstico se lleva a cabo por la visualización de pólipos bilaterales que ocupan las fosas nasales, idealmente mediante endoscopia nasal. La RS crónica se ha relacionado con asma más grave y de mayor dificultad para su control.¹¹⁴ En este contexto, se ha caracterizado un fenotipo que condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico del asma, que conjunta RS crónica, PN e intolerancia a AINE, conocido como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), que se puede observar hasta en 5 % de los pacientes con asma grave.¹²⁹

Para el tratamiento, las guías basadas en evidencia (como ARIA) recomiendan los corticosteroides intranasales (CEIN) para el tratamiento tanto de RA como de RS crónica, incluso para pacientes con PN. En estudios poblacionales, el tratamiento de rinitis con CEIN se asocia a menor necesidad de hospitalización relacionada con asma y visitas a salas de urgencia, si bien no se ha podido demostrar contundentemente en ensayos clínicos controlados con placebo que mejoren el control del asma, y la evidencia de que el tratamiento para la RS crónica puede mejorar el asma es débil.¹³⁰ La cirugía endoscópica de los senos puede mejorar los parámetros clínicos del asma, aunque no la función pulmonar. En pacientes con rinitis, RS, PN y asma concomitante se podría considerar añadir al tratamiento con CEIN, antileucotrienos (en caso de EREA y previo juicio cuidadoso del médico) o ITA (en el caso de alergia).

El tratamiento enfocado en la inflamación tipo 2 mediante el uso de agentes biológicos que bloquean las vías de señalización de IL-4 o IL-5 (como mepolizumab, reslizumab, dupilumab o benralizumab) se ha investigado en el manejo del asma y la RS crónica con PN, algunos de ellos con resultados alentadores (aunque de diferente magnitud) en términos de mejoría en la funcionalidad nasal, así como reducción de exacerbaciones de asma, disminución de eosinófilos en sangre y esputo, y mejoría de la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con asma grave eosinofílica.^{131,132}

10.4. Obstrucción laríngea inducible

Las cuerdas vocales normalmente presentan abducción durante la inhalación y exhalación y aducción (se cierran) durante la fonación. En la obstrucción laríngea inducible, también conocida como disfunción de cuerdas vocales, existe una descoordinación que resulta en un movimiento paradójico de los pliegues vocales verdaderos, que no abren correctamente durante la respiración, especialmente durante la inhalación.

10.4.1. Cuándo sospechar

Los síntomas son estridor inspiratorio, tos crónica, voz ronca, sensación de opresión faringolaríngea y, a veces, sibilancias, pero rara vez disnea. Numerosos pacientes inicialmente son diagnosticados con asma, pero presentan pobre respuesta a los broncodilatadores y a los CSI, obstrucción laríngea inducible que no se acompaña de inflamación tipo 2. Es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años y en pacientes con ansiedad, depresión o estrés postraumático o patología psiquiátrica de personalidad.

10.4.2. Diagnóstico

La obstrucción laríngea inducible puede ser un diagnóstico diferencial del asma, pero también puede presentarse como comorbilidad, lo que provoca confusión respecto a la

gravedad del asma. La sospecha clínica del diagnóstico se basa en la presencia de estridor inspiratorio y la ausencia de disnea, aun con la presencia de tos y, a veces, de sibilancias. Los síntomas se exacerban, igual que en el asma, por exposición a cambios de temperatura, frío, infecciones (virales) de las vías respiratorias y ERGE. En la espirometría se observa una clásica meseta durante la fase inspiratoria de la curva flujo-volumen. Se confirma con la laringoscopia funcional, con visualización directa de las cuerdas vocales cerrándose durante la inspiración.

10.4.3. Tratamiento

El tratamiento consiste en educación del paciente, explicándole que la sensación de disnea no es causada por obstrucción bronquial para evitar sobremanejo del asma. El asesoramiento por logopedia con sesiones de técnicas especiales de uso de voz y respiración profunda puede ser de gran ayuda. Cuando la obstrucción laríngea se asocia con alteraciones psiquiátricas, es indispensable la interconsulta con psiquiatría.

10.5. Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) es común en pacientes con asma. Algunas series de casos han demostrado que la mayoría de los pacientes con asma reportan síntomas de RGE o tienen alteración en pruebas de pH esofágico de 24 horas.^{133,134} La naturaleza de esta relación, sin embargo, es debatible, ya que la respuesta del asma ante los tratamientos para RGE no han sido concluyentes.¹³⁵

10.5.1. Diagnóstico

El asma puede inducir RGE por medio de cambios en la presión intratorácica o por efecto secundario a nivel del esfínter esofágico inferior de algunos medicamentos para asma (β 2-agonistas o metilxantinas como teofilina).

Por otro lado, el RGE puede causar síntomas como ardor torácico o epigástrico o regurgitaciones o agruras y también es una causa frecuente de tos seca, o puede provocar broncoconstricción por varios mecanismos como reflejos vagales, microaspiración persistente de contenido gástrico o reacciones inflamatorias neurogénicas. Sin embargo, no se ha atribuido valor diagnóstico al buscar intencionalmente elementos de respuesta a los glucocorticoides en pacientes con asma no controlada (BTS/SIGN, evidencia A).

10.5.2. Tratamiento

No hay evidencia suficiente para afirmar que el tratamiento de RGE mejore los síntomas de asma en niños y adolescentes con RGE y asma. Una revisión de Cochrane de 12 ensayos clínicos controlados mostró que el tratamiento del RGE no adicionaba beneficio para la función pulmonar o los síntomas de asma en presencia de ambas entidades, e incluso se ha sugerido que un tratamiento prolongado (seis meses) con inhibidores de la bomba de protones puede empeorar el control de algunos casos de asma y favorecer la presentación de infecciones respiratorias.¹³⁶ En general, los beneficios del tratamiento anti-RGE (como los inhibidores de bomba de protones) en asma parecen estar limitados a pacientes tanto con reflujo sintomático, como con síntomas respiratorios de predominio nocturno.

En pacientes con asma y síntomas sugestivos de RGE puede considerarse una prueba empírica con medicamento antirreflujo, como inhibidores de la bomba de protones, como se recomienda para la población general. En caso de persistencia de los síntomas, otros procedimientos específicos como el monitoreo de pH de 24 horas o la endoscopia podrían estar indicadas, así como otras modalidades de tratamiento, como agentes procinéticos, cambios en el estilo de vida e, incluso, funduplicatura cuando el caso lo requiera.¹³⁷ No hay evidencia respecto a que el tratamiento anti-RGE tenga potencial preventivo para síntomas de asma.

11. Asma en pacientes con condiciones especiales

11.1. Asma en la mujer embarazada

Mundialmente, el asma es la condición respiratoria que más frecuentemente complica el embarazo; está presente en 2 a 13 % de las embarazadas.¹³⁸ Los síntomas de un tercio de estas pacientes empeorarán, especialmente durante el segundo trimestre del embarazo⁶ y entre 2 y 20 % tendrá alguna exacerbación,¹³⁹ lo cual se atribuye a los cambios de la mecánica ventilatoria (disminución de la distensibilidad torácica), cambios hormonales (efectos en el centro respiratorio y la vía aérea periférica), anatómicos (menor área orofaríngea) y, además, a la falta de apego al tratamiento debido a la percepción equivocada del riesgo teratogénico.^{138,140} Debido a un desbalance entre las respuestas Th1 y Th2, existe una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias virales, que, además de la posibilidad de desencadenar exacerbaciones asmáticas,¹³⁸ son de gran relevancia durante los brotes epidémicos, ya que el asma es un factor predictor de gravedad en estas pacientes.^{141,142,143}

El grado de gravedad, el pobre control y las exacerbaciones asmáticas durante el embarazo se han relacionado con mayor riesgo de complicaciones maternas como pre-eclampsia, desprendimiento de placenta, placenta previa, hemorragia obstétrica, diabetes gestacional, cesárea de emergencia; así como con mayor riesgo de complicaciones fetales, tamaño pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacimiento, malformaciones congénitas, hospitalización y muerte neonatal. Además de lo anterior, se ha observado desarrollo de asma en la descendencia de la mujer.^{140,144,145}

La piedra angular del tratamiento se basa en los CSI + LABA,^{145,146,147} con las modificaciones del estilo de vida que eviten los desencadenantes atópicos.¹³⁸ Se puede considerar el uso de tratamientos adyuvantes como corticosteroides sistémicos, agentes biológicos e ITA, la mayoría aparentemente seguros en el embarazo (cuadro 17).

Los beneficios de la terapia de mantenimiento superan los riesgos de la sobredosificación de los medicamentos durante una crisis, por lo que siempre está justificado alcanzar un control óptimo de los síntomas durante todo el embarazo (GEMA, evidencia A). El uso de CSI (a dosis bajas y medias) y LABA a dosis habituales es seguro (evidencia A), por lo que no se justifica la detención de la terapia antes o durante el embarazo (evidencia C), mientras que la terapia de desescalamiento tendrá una menor prioridad hasta el momento del parto (evidencia D).⁶

El seguimiento del control de los síntomas se realizará con instrumentos validados mensualmente.^{6,140} Para prevenir las complicaciones de la hipoxia fetal, las crisis de asma deben ser tratadas agresivamente con SABA, oxígeno y CSO.^{6,147} Se debe vigilar estrechamente la glucemia del recién nacido cuya madre haya recibido SABA durante el trabajo de parto.⁶

Cuadro 17. Fármacos disponibles en México y su perfil de seguridad durante el embarazo

Medicamento	Evidencia de seguridad en el embarazo	Categoría FDA
Salbutamol	Estudios animales han demostrado potencial teratogénico; sin embargo, la relación directa no ha sido establecida. ¹⁴⁸ Es el β_2 -agonista de acción corta con mayor información disponible acerca de seguridad. La meta del tratamiento de control debe ser reducir al mínimo su uso ¹³⁹	C
Bromuro de ipratropio	No hay evidencia de efectos teratogénicos en modelos animales ni estudios clínicos bien diseñados en mujeres embarazadas ¹⁴⁸	B
Formoterol	No hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Se han observado efectos teratogénicos a dosis elevadas en modelos animales. ¹⁴⁸ Más información disponible acerca de la seguridad del salmeterol. Nunca debe usarse como monoterapia ¹³⁹	C
Salmeterol	Entre los antagonistas del receptor de leucotrienos, montelukast tiene la mejor evidencia de seguridad ^{138,139}	C
Montelukast	Es el corticosteroide inhalado con mayor evidencia de seguridad durante el embarazo, por lo que es el más utilizado (dosis baja-media) ^{138,139,146}	B
Budesonida	Estudio comparativo con budesonida no mostró diferencias significativas, por lo que algunos autores ya los consideran categoría B3 ^{149*}	C*
Dipropionato y furoato de fluticasona	Se han observados efectos teratogénicos con la administración parenteral, pero no con la inhalada, así como supresión suprarrenal con dosis muy altas (modelos animales). No hay estudios adecuados en embarazadas ¹⁴⁸	C
Dipropionato de beclometasona y extrafina	Estudios animales han demostrado toxicidad fetal con su administración parenteral pero no con la inhalada. No hay estudios adecuados en embarazadas. ¹⁴⁸	C
Ciclesonida	No hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Modelos animales con furoato de mometasona sugieren teratogenicidad. ¹⁴⁸	C
Mometasona	No hay estudios controlados en mujeres embarazadas. Modelos animales han mostrado teratogenicidad a dosis elevadas. ¹⁴⁸	C
Tiotropio	Es seguro continuarlo durante el embarazo, pero no debe iniciarse durante él por el riesgo de anafilaxia, especialmente después de las primeras tres administraciones ¹⁵⁰	B
Omalizumab	No existe evidencia suficiente que indique riesgo fetal (modelos animales). Los anticuerpos monoclonales cruzan la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre, por lo que actualmente no hay estudios adecuados que evalúen su uso en mujeres embarazadas ^{139,140,147}	N/A
Dupilumab		N/A
Mepolizumab		N/A
Benralizumab		N/A
Reslizumab		N/A
Esteroides sistémicos Prednisona Metilprednisolona Dexametasona Betametasona Hidrocortisona	Los corticosteroides orales tienen potencial efecto teratogénico, por lo que su uso se debe restringir al máximo posible y solo indicar en crisis asmática o asma grave. Respecto al uso de corticosteroides orales en entornos de asma grave y bajos recursos, se necesitan nuevos datos de investigación para aclarar si los beneficios superan los riesgos potenciales prenatales. Hasta el momento tal uso se debe valorar integralmente ¹⁵¹	C
Teofilina	No se asocia con un aumento de anomalías fetales; sin embargo, su uso deberá priorizarse y solo se aconsejará cuando otros medicamentos de primera línea no se encuentren disponibles, ya que su rango terapéutico es muy cercano al rango tóxico ¹⁵²	B

*El furoato de fluticasona, que tiene la menor biodisponibilidad, posiblemente en un futuro podría considerarse B.
Categorías FDA (Food and Drug Administration)
A = estudios controlados no muestran riesgo.
B = puede ser aceptable, sin riesgo en estudios animales.
C = usar con precaución si los beneficios superan los riesgos; no se descarta riesgo.
D = evidencia positiva del riesgo, uso en emergencias si no se dispone de un medicamento seguro.
X = contraindicado en el embarazo.
N/A = no asignada.

11.2. Asma en el adolescente

Conocemos a la adolescencia como el periodo entre los 10 y 19 años que actúa como transición entre la pubertad y la edad adulta.¹⁵³ Psicosocialmente, el adolescente debe equilibrar en esta etapa, su deseo de autonomía, comunicación familiar y relaciones con los compañeros, con las demandas académicas y vocacionales que se presentan; los adolescentes con asma, además, deben lidiar con esto en el contexto del manejo de su enfermedad.¹⁵⁴ Por ello, no es de sorprender que esta población sea un grupo vulnerable en el que se ha evidenciado un mayor riesgo de morbilidad y muerte.

11.2.1. Problemas especiales

Los adolescentes frecuentemente perciben que el asma los hace diferentes a sus compañeros, lo que provoca que nieguen su enfermedad y oculten o ignoren sus síntomas, lo que conlleva a un diagnóstico, una evaluación y un tratamiento insuficientes; de hecho, a menudo existe una discrepancia entre el nivel de síntomas reportados y los hallazgos físicos o medidas objetivas del padecimiento.¹⁵⁵

El asma en la adolescencia se asocia a mayor riesgo de depresión, ataques de pánico y trastornos de ansiedad, lo que se hace más evidente entre menos control de los síntomas se tenga. Aunado a esto, síntomas asociados a la ansiedad pueden confundirse o superponerse con el asma (síndrome de hiperventilación, disnea por suspiro, disfunción de cuerdas vocales, tos psicógena), lo que puede conducir a un uso excesivo de broncodilatadores, lo que agrava aún más los síntomas (apartado 10.2).⁵

11.2.2. Diagnóstico

Una historia clínica completa, así como una exploración adecuada siguen siendo la base para identificar los síntomas compatibles con el padecimiento y su descontrol, así como para la identificación de diagnósticos diferenciales; aun así, es altamente recomendable el uso de medidas objetivas siempre que se pueda, sobre todo porque la confiabilidad de los cuestionarios a esta edad es difícil de establecer.

11.2.3. Manejo y tratamiento

Idealmente, en un momento de la consulta los adolescentes deben ser vistos solos, por separado, de modo que los temas delicados como el tabaquismo activo o pasivo, la adherencia al tratamiento y el estado emocional se puedan discutir en privado, guardando siempre la confidencialidad de la información.¹⁵⁶ Se les debe alentar y empoderar siempre para hacer una correcta transición hacia el autocontrol de su padecimiento,¹⁵⁷ adaptando siempre los regímenes de medicación al estilo de vida del adolescente y organizando revisiones periódicas para ajustar el tratamiento.

Tanto las estrategias farmacológicas como las no farmacológicas son importantes en el manejo del asma de los adolescentes, incluida la evitación de alérgenos, la educación del paciente, el control regular de la función pulmonar y el uso de cuestionarios y diarios de síntomas.

Es importante promover el abandono del hábito de fumar y evitar el humo de tabaco ambiental. Se debe fomentar la actividad física debido a sus beneficios generales para la salud y porque puede reducir el riesgo de que la disnea no relacionada con la obstrucción del flujo de aire se atribuya erróneamente al asma.⁵

11.3. Asma en adultos mayores

11.3.1. Diagnóstico

En Estados Unidos, más de uno de cada 20 adultos mayores pueden sufrir de asma, la cual a menudo se categoriza como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En estos pacientes es común que el asma sea subdiagnosticada, dado que la sensación de falta de aire, cansancio y mala condición respiratoria pueden interpretarse como parte del proceso de envejecimiento. Por otra parte, la disnea, la tos y la opresión del pecho con ejercicio o de predominio nocturno también pueden ser síntomas de cardiopatía o insuficiencia del ventrículo izquierdo, por lo que el abordaje del paciente adulto mayor con sospecha de asma debe incluir la toma de un electrocardiograma y una radiografía de tórax. En cuanto a la espirometría, a partir de los 20 años se pierde de 25 a 30 mL/año de CVF,¹⁵⁸ por lo que los valores normales para la relación VEF_1/CVF deben ajustarse según la edad.

11.3.2. Tratamiento

En principio, el tratamiento del asma en el adulto mayor será igual que en otros pacientes adultos, realizando los ajustes según algunas comorbilidades, incluyendo EPOC, cardiopatías, diabetes y depresión, entre otras. Se prefiere evitar los β -bloqueadores para el manejo de la hipertensión en los pacientes con asma, por su efecto opuesto al de los β_2 -agonistas. Viceversa, en relación con el uso de β_2 -agonistas inhalados en pacientes que padecen algunas cardiopatías, sobre todo las que se acompañan de arritmias, en MIA se sugiere utilizar dosis bajas de SABA y LABA, pero dada su superioridad broncodilatadora en comparación con bromuro de ipratropio (anticolinérgico de acción corta), aun en estos pacientes se debe preferir el uso de SABA como broncodilatador para el manejo de rescate. Adicionalmente, una dosis alta de SAMA podría causar retención urinaria.

11.3.3. Problemas especiales

Se debe individualizar el manejo del asma de acuerdo con las condiciones del adulto mayor. El diagnóstico y manejo de asma se pueden complicar por los cambios propios del envejecimiento, como la reducción en la fuerza muscular y en la retracción elástica, o mayor rigidez de la caja torácica, aunados a los cambios inmunológicos inherentes a esta etapa de la vida (inmunosenescencia).¹⁵⁹ En relación con el tratamiento, es preciso tomar en cuenta la fuerza inhalatoria reducida que pueden tener estos pacientes, por lo que se prefiere el uso de inhaladores de dosis medida con cámara espaciadora y mascarilla sobre los inhaladores de polvo seco. Además, se debe pedir a la familia supervisión para usar los fármacos.

Se debe vigilar las potenciales interacciones medicamentosas y considerar la posible contraindicación de algunos medicamentos, especialmente de metilxantinas. En el caso de algunas cardiopatías, podría permitirse el uso cuidadoso de SABA y LABA. Asimismo, un paciente con diabetes y crisis asmática se podrá manejar con CSO de acuerdo con la gravedad de la crisis, en cuyo caso el nivel de glucemia deberá ser monitorizado y, en su caso, ajustado de conformidad con el esquema de medicamentos hipoglucemiantes.

12. Asma y COVID-19

El cuadro 18 resume los puntos clave de asma y COVID-19. Esta última es una infección que afecta el aparato respiratorio, causada por el nuevo coronavirus emergente llamado SARS-CoV-2, el cual se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la infección como pandemia, que ha causado una emergencia sanitaria y social a nivel mundial desde entonces.¹⁶⁰

La infección por SARS-CoV-2 puede afectar a cualquier persona, de forma leve en la mayoría de los casos; sin embargo, a la fecha ha causado millones de contagios con el desarrollo de enfermedad grave, manifestada por neumonía y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave como principal complicación, asociada a mortalidad que hasta ahora ha cobrado millones de vidas en todo el mundo.¹⁶⁰

12.1. Frecuencia de COVID-19 y COVID-19 grave en pacientes con asma

Se ha reconocido que la edad avanzada, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus son factores de riesgo para la evolución tórpida de COVID-19, pero el impacto de las enfermedades respiratorias crónicas como el asma aún no está claro.¹⁶¹

En estudios iniciales pareció que COVID-19 y su mortalidad eran más frecuentes en los pacientes con asma que en la población general,¹⁶¹ pero investigaciones más recientes no han identificado al asma como un factor de riesgo independiente ni para adquirir COVID-19 ni para los desenlaces clínicos. En un estudio nacional de cohorte en Corea se concluyó que el asma no fue un factor de riesgo significativo de insuficiencia respiratoria o mortalidad en los pacientes con COVID-19, pero sí en pacientes con una historia reciente de crisis asmática.¹⁶² Datos semejantes se encontraron en el Reino Unido, utilizando una gran base de datos electrónicos de expedientes médicos. Se demostró que el uso de CSI (en dosis bajas y medias) no afecta mortalidad por COVID-19, pero en quienes usaron CSI(A) aumentó la tasa de riesgo.¹⁶³

Cuadro 18. Puntos clave acerca de asma y COVID-19

El asma no aumenta el riesgo de infectarse con COVID-19

El asma *per se* no aumenta la mortalidad por COVID-19

El uso reciente de corticosteroides sistémicos se relacionó con aumento de mortalidad por COVID-19

Es importante tener una buena adherencia al tratamiento de mantenimiento con CSI; además, es posible que reduzcan el riesgo de hospitalización por SARS-CoV-2

Los pacientes con ITA o con asma grave y manejo con agentes biológicos deben continuar con sus esquemas terapéuticos y solo interrumpirlos temporalmente durante la evolución de la enfermedad por coronavirus

Vacunación:

- Tener asma o utilizar tratamiento biológico contra asma no es contraindicación para las actuales vacunas contra COVID-19
- Se seguirá estimulando la vacunación contra influenza en pacientes con asma

La telemedicina y el uso del flujómetro brindan oportunidades para dar un seguimiento cercano a distancia

Reforzar las precauciones en procedimientos que generan aerosoles (espirometría, flujometría, nebulización)

CSI = corticosteroide inhalado, ITA = inmunoterapia con alérgenos.

12.2. Manejo de asma (alérgica) durante la pandemia de COVID-19

Los CSI son parte prioritaria del tratamiento de los pacientes con asma. El uso de ellos con adherencia adecuada impacta contundentemente en el control de los síntomas, disminuyendo los riesgos de exacerbación. Además, se ha documentado cierto factor protector del uso crónico de CSI para contraer infección por SARS-CoV-2. En un estudio se observó que los pacientes con asma que requieren hospitalización por COVID-19 tienen bajo uso de CSI comparados con quienes no fueron hospitalizados (48.3 % *versus* 61.5 %, RM = 0.58, IC 95 % = 0.44-0.77).¹⁶⁴

Entre los posibles factores que participan en la protección de los CSI, Peters *et al.* reportaron la asociación entre el uso de CSI y la reducción de expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 y de la proteasa transmembrana serin-proteasa 2 (TMPRSS2), lo cual podría implicar que el uso de CSI reduce el riesgo de la infección por SARS-CoV-2 y disminuye la morbilidad relacionada con COVID-19.¹⁶⁵ Estos hallazgos han sido consistentes con los de otro estudio que muestran que una combinación de glicopirronio, formoterol y budesonida previene la replicación del coronavirus humano 229E (vía inhibición de la expresión del receptor o fusión endosomal) y que estos fármacos modulan la inflamación relacionada con la infección por SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio.¹⁶⁶

Se ha observado que los pacientes en tratamiento con agentes biológicos tienen una estancia hospitalaria mayor que los que se encuentran en un paso 1 de tratamiento; sin embargo, aun así la tasa de hospitalización es baja (0.23 %).¹⁶⁴ Por esta razón, la terapia biológica también debe continuar en los pacientes que la están llevando, dado que, por un lado, suelen ser pacientes más graves, con riesgo de exacerbaciones y, por el otro, el uso de biológicos no se ha asociado con incremento de riesgo de infección por SARS-CoV-2. Asimismo, deberá continuarse la ITA. Ambas terapias se deben interrumpir temporalmente durante una infección aguda de COVID-19, al igual que durante cualquier otra infección intercurrente.

Se reporta menor riesgo de COVID-19 en los pacientes que además de asma tienen comorbilidades tales como RA y dermatitis atópica;¹⁶⁴ reportes previos indican que la sensibilización alérgica se asocia a menor expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, tanto en vía aérea superior como vía aérea inferior, lo que se traduce un potencial efecto protector.¹⁶⁷

Sugerimos ampliar y desarrollar los métodos de seguimiento a los pacientes, favoreciendo incluso el uso de la telemedicina, que permita mantener contacto y vigilancia de adherencia y control para disminuir el riesgo de exacerbaciones. El uso de la consulta o asesoría médica a distancia, con integración de un diario de síntomas y plan de acción, asociado con la expansión del uso de flujometría son herramientas útiles que nos apoyan y que debemos difundir. Finalmente, se mantienen las advertencias de extrema precaución para los procedimientos que generan aerosoles como las nebulizaciones, espirometría/flujometría o endoscopia y posponerlos en pacientes con sospecha de COVID-19.

12.3. Manejo de la crisis asmática durante la pandemia por COVID-19

Cuando la crisis de asma requiera manejo con CSO, estos se deberán utilizar sin mayores restricciones y preferir el uso de inhaladores de dosis medida más espaciador/mascarilla sobre la nebulización, si bien esta puede ser una medida imprescindible en los casos de crisis grave.

13. Recomendaciones acerca de cuándo referir al especialista

13.1. Dificultad para confirmar el diagnóstico de asma

- Diagnóstico incierto aun después de una prueba terapéutica con CSI o CSO, sobre todo en niños (GINA y BTS).
- Cuando sean necesarias pruebas de reto, las cuales deben ser consideradas en pacientes sin evidencia de obstrucción del flujo aéreo o en la evaluación inicial si otras pruebas no son concluyentes para asma y cuando se mantenga como posibilidad diagnóstica (GEMA y BTS).
- Pacientes con características de superposición de asma y EPOC, sobre todo si hay dudas acerca de las prioridades de tratamiento (GINA).
- Paciente con síntomas de infección crónica o características que sugieran compromiso hemodinámico o cardiológico u otra patología pulmonar (GINA).

13.2. Asma no controlada de forma persistente, grave o con exacerbaciones frecuentes

- Pacientes con síntomas que se mantienen sin control o pacientes que presentan exacerbaciones relacionadas con baja función pulmonar a pesar del uso adecuado del inhalador y buena adherencia con paso 3 de tratamiento: CSI(A) + LABA). Antes de referir, dependiendo del contexto clínico, se deberán identificar y tratar factores de riesgo modificables y comorbilidades (GINA).
- Pacientes que requieran uso frecuente de seguro de salud, por ejemplo, con múltiples consultas en urgencias (GINA y GEMA).
- Pacientes con asma que requiere uso prolongado de CSO para lograr el control, es decir, asma corticodependiente (GEMA).
- Personas con asma grave que requieren terapias en centros especializados, como CSO de mantenimiento, tiotropio, agentes biológicos o termoplastia bronquial (BTS).
- Pacientes con asma difícil de tratar (GINA).

13.3. Factores de riesgo de muerte relacionada con asma

- Crisis asmática casi fatal (ingreso a cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica asistida para el manejo del asma) en cualquier momento del pasado (GINA).
- Crisis desencadenada por AINE, aeroalérgenos, alérgenos alimentarios o que cursen con anafilaxia (GINA y GEMA).
- Ansiedad excesiva del paciente o de los cuidadores que necesite valoración (BTS).

Posterior al alta hospitalaria, todos los pacientes deberían ser valorados por su médico familiar antes de cinco días. Aquellos pacientes que hubiesen padecido una agudización grave, deberán ser evaluados por el neumólogo o alergólogo antes de un mes (GEMA y BTS).

13.4. Efectos secundarios

- Pacientes con efectos secundarios importantes derivados del tratamiento (GINA).
- Necesidad de CSO por largos periodos o en forma frecuente, dos veces o más al año (GINA).

13.5. Comorbilidades y otros diagnósticos

- Sospecha de asma ocupacional, ante la cual será necesario referir al paciente para pruebas confirmatorias y de identificación de agentes sensibilizantes o irritantes, proporcionar recomendaciones específicas acerca de la reducción de la exposición y ajustar tratamiento farmacológico (GINA).
- Síntomas sugerentes de complicaciones o subtipos de asma
- EREA, aspergilosis broncopulmonar alérgica, vasculitis asociada con asma, entre otros (GINA y GEMA).
- Sospecha clínica de disfunción de cuerdas vocales, poliposis nasal, rinosinusitis, ERGE, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, obesidad (GEMA).

13.6. Grupos poblacionales de riesgo con razones adicionales para referencia

Niños de 6-11 años

- Dudas sobre el diagnóstico de asma, por ejemplo, síntomas respiratorios que no responden bien al tratamiento (GINA).
- Síntomas que se mantienen sin control a pesar de uso de CSI(M) con técnica correcta de inhalador y buena adherencia al tratamiento (GINA).
- Sospecha de efectos secundarios al tratamiento, por ejemplo, retraso del crecimiento (GINA).
- Asma y alergia alimentaria confirmada (GINA).

Embarazadas

Se recomienda el seguimiento por especialista de las mujeres con asma durante la gestación (GEMA).

14. Difusión de MIA

Una estrategia para crear la expectativa de conocer lo que MIA abarca es enviar un cuestionario electrónico en el que se aborden los puntos principales del contenido a los miembros de las sociedades participantes. La finalidad es doble: por un lado, evidenciar en qué aspectos podría mejorarse el conocimiento y en cuáles se debe enfocar la educación médica continua y, por otro lado, despertar el interés hacia al contenido de MIA.

Los integrantes del grupo de desarrollo de MIA impulsarán la creación de un curso en línea, con módulos interactivos y prácticos. Además, para generar una mayor difusión del documento de actualización referente al tema de asma, con el apoyo del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) proponemos darle viabilidad mediante las siguientes estrategias:

- Compartir la liga para descarga digital con los servicios estatales de salud, mediante el Programa de Enfermedades Respiratorias, para difundir MIA entre el personal de salud del primer y segundo nivel de atención, desde médicos en servicio social, médicos generales, hasta médicos especialistas y personal de enfermería.

- En el marco de los eventos de capacitación y actualización en la prevención y control del asma, tomar como referencia la guía MIA, la cual también se podrá compartir en formato digital a los asistentes a cada evento.
- En las publicaciones de artículos de investigación operativa relacionados con la prevención y control del asma, considerar a MIA como una de las referencias bibliográficas para la elaboración de estos.
- Llevar a cabo un evento académico virtual con el personal de salud de los estados, y en su momento presencial, para la presentación de MIA, .
- Generar contenidos de la guía, los cuales se puedan difundir en diferentes plataformas digitales de organismos nacionales e internacionales de salud como la Organización Panamericana de la Salud, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y servicios estatales de salud.

15. Pasos en la aplicación de MIA

El asma es uno de los padecimientos más estudiados y, por ende, con mayor número de publicaciones en el mundo, por lo que el médico en todos los niveles de atención tiene acceso a múltiples guías, protocolos, algoritmos y lineamientos terapéuticos.

MIA representa un esfuerzo multidisciplinario de diversas asociaciones, colegios y sociedades médicas de México para homologar criterios de diagnóstico y tratamiento, tanto en el sistema de salud público como privado. En México, el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica ya considera al asma como prioridad dada su morbilidad.

En México, el sistema sanitario público está dividido en tres niveles de atención; el mayor porcentaje de atención de las enfermedades por impacto y frecuencia radica en el primer nivel, con aproximadamente 70 a 80 %. El papel del médico del primer contacto es priorizar la prevención y la detección oportuna de las enfermedades, así como fortalecer la educación del paciente para lograr un adecuado control de las mismas, particularmente de las denominadas enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, riesgo cardiovascular y enfermedades respiratorias crónicas como EPOC y asma.

El médico debe prestar particular atención a las enfermedades crónicas (es decir, un padecimiento de duración prolongada y de progresión lenta) con el objetivo de procurar su manejo adecuado acorde con la farmacopea, con la finalidad de lograr un mejor control del padecimiento, lo que tiene repercusión en los costos directos e indirectos para el paciente y el sistema de salud, así como mejoría de la calidad de vida.

Por lo mencionado, nos permitimos efectuar consideraciones básicas e importantes para el primer nivel de atención, considerando los medicamentos con los que se cuentan:

- Verificar la accesibilidad de los fármacos: por ejemplo, agentes β 2-agonistas de corta acción (en aerosol y en solución para nebulizar), CSO, CSI, metilxantinas y montelukast, salbutamol + bromuro de ipratropio en dispositivo inhalado, y dispositivos con budesonida/formoterol y fluticasona + salmeterol en un solo dispositivo.
- El salbutamol y su combinación con bromuro de ipratropio únicamente se indica en crisis, exacerbación y agudización de asma, nunca como controlador.
- Terapia sinérgica no es lo mismo que terapia combinada. La terapia sinérgica refleja la suma de dos fármacos en un dispositivo (por ejemplo, CSI y LABA), siendo teóricamente superior en eficacia que la suma de sus componentes por separado. Es

frecuente que se confunda a la combinación de salbutamol + bromuro de ipratropio como terapia sinérgica, la cual no es.

- Los mejores antiinflamatorios controladores del asma son los CSI (budesonida, fluticasona, beclometasona, etcétera). En la decisión de prescribir se debe valorar la biodisponibilidad, afinidad para el receptor de glucocorticoide y la dosis de acuerdo con el grupo etario para su mayor seguridad (índice terapéutico).
- Recordar la advertencia reciente en relación con montelukast sobre eventos neuropsiquiátricos en pacientes adultos y pediátrico por parte de la FDA.
- Nunca usar por separado el dispositivo inhalador de salmeterol.
- Evitar abuso de agentes mucolíticos como ambroxol, los cuales no tiene utilidad en asma.
- Agentes antitusivos como dextrometorfano o benzonatato no están indicados en asma.
- Considerar los efectos secundarios y adversos de las metilxantinas (índice terapéutico reducido).
- Uso de algoritmos de diagnóstico y tratamiento.

15.1. MIA y el cuadro básico de medicamentos

En forma reciente se publicó como sustitución del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud, el Compendio Nacional de insumos con más de 14 mil claves, el cual resume la farmacopea por considerar para la prescripción, de acuerdo con el nivel de atención (anexo 8).

16. Referencias

1. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2002094 DOI: 10.1183/13993003.02094-2020
2. Carrillo G, Méndez-Domínguez N, Datta-Banik R, Figueroa-López F, Estrella-Chan B, Álvarez-Baeza A, et al. Asthma mortality and hospitalizations in Mexico from 2010 to 2018: retrospective epidemiologic profile. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5071. DOI: 10.3390/ijerph17145071
3. Larenas-Linnemann DES, Fernández-Vega M, Luna-Pech JA, Villaverde-Rosas J, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro BE, et al. Paediatric asthma treatment: what to do when international guidelines' recommendations don't agree? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Jul;121(1):7-13.e4. DOI: 10.1016/j.anaí.2018.03.008
4. Tratamiento del asma en edad pediátrica. Guía de Práctica Clínica: evidencias y recomendaciones [Internet]. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2020. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-009-20/ER.pdf>
5. SIGN 158. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline [Internet]. Reino Unido: British Thoracic Society/National Health Service Scotland; 2019. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/asthma/btssign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019/>
6. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
7. GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. España: Luzán 5; 2020. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_5.0.pdf
8. Holguín F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
9. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1
10. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs.* 2018;10(1):34-45. DOI: 10.1080/19420862.2017.1392425
11. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-976. DOI: 10.1056/NEJMr1608969
12. Martínez-Briseño D, Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Cid-Juárez S, Fernández-Plata R, Martínez-Valdeavellano L, et al. Comparing spirometric reference values from childhood to old age estimated by LMS and linear regression models. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(3):172-178. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.033
13. Gochicoa-Rangel L, Vázquez-García J, Vargas-Domínguez C, Velázquez-Uncal M, et al. Bronchial challenge test with exercise: recommendations and procedure. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(Suppl 2):S198-S211. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2019/nts192m.pdf>
14. Bedolla-Barajas M, Ortiz-Peregrina JR, Hernández-Colín DD, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TR, Larenas-Linnemann D. The characterization of asthma with blood eosinophilia in adults in Latin America. *J Asthma.* 2019;56(11):1138-1146. DOI: 10.1080/02770903.2018.1520863

15. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):452-456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
16. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC
17. Ortega H, Yancey SW, Keene ON, Gunsoy NB, Albers FC, Howarth PH. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):980-986. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.019
18. Del Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, García-Almaraz R, Ellwood P, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations—a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000658. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000658
19. Biagini-Myers JM, Schauburger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1803-1810. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000658
20. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(Suppl 1):2-54. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)32812-X
21. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIAMA 2017. *Alerg Mex*. 2017;64(Supl 1):s11-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
22. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B, et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:311-318. DOI: 10.2147/copd.s12120
23. Van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommmer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1684-1688. DOI: 10.1183/09031936.96.09081684
24. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD010126. DOI: 10.1002/14651858.CD010126.pub2
25. Agache I, Beltrán J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-1042. DOI: 10.1111/all.14221
26. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Beleidy A, Zaytseva OV, et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1815-1827. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.042
27. Martínez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Mauger DT, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62145-9
28. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-152. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212
29. Rodríguez-Santos O. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(2):71-75.
30. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005;60(1):133. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00616.x
31. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandon-Vijil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(Supl 1):1-105. DOI: 10.29262/ram.v66i5.631
32. Vrijlandt E, Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127-137. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2
33. Parra-Padilla D, Zakzuk J, Carrasquilla M, Alvis-Guzmán N, Dennis R, Rojas MX, et al. Cost-effectiveness of the subcutaneous house dust mite allergen immunotherapy plus pharmacotherapy for allergic asthma: A mathematical model. *Allergy*. 2020. DOI: 10.1111/all.14723
34. Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A, Soto-Ramos M, Luna-Pech JA, Elizondo-Ríos A, et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(Supl 2):s1-s25. DOI: 10.29262/ram.v67i0.760
35. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
36. Larsson K, Stållberg B, Lisspers K, Telg G, Johansson G, Thuresson M, et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respir Res*. 2018;19(1):12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x
37. Richards LB, Neerincx AH, van Bragt J, Sterk PJ, Bel EHD, Maitland-van der Zee AH. Biomarkers and asthma management: analysis and potential applications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(2):96-108. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000426
38. Mogensen I, James A, Malinowski A. Systemic and breath biomarkers for asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol*. 2020;20(1):71-79. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000599
39. Contreras-Omaña R, Sánchez-Reyes O, Ángeles-Granados E. Comparison of the Carlsson-Dent and GERD-Q questionnaires for gastroesophageal reflux disease symptom detection in a general population. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):19-25. DOI: 10.1016/j.rgmx.2016.05.005
40. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):65-69. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.002
41. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: an updated systematic review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184-92. DOI: 10.5001/omj.2018.36
42. Bardin PG, Rangaswamy J, Yo SW. Managing comorbid conditions in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S11-S17. DOI: 10.5694/mja18.00196
43. Lee SH, Ban GY, Kim SC, Chung CG, Lee HY, Lee JH, et al. Association between primary immunodeficiency and asthma exacerbation in adult asthmatics. *Korean J Intern Med*. 2020;35(2):449-456. DOI: 10.3904/kjim.2018.413
44. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, Kashani S, Bossuyt X, Grammer LC, et al. The clinical significance of specific antibody deficiency (SAD) severity in chronic rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1105-1111. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.033
45. Berti A, Cornec D, Casal-Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical

- predictors of long-term asthma severity. *Chest*. 2020;157(5):1086-1099. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.045
46. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(1):46-52. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000492
 47. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1487-1500. DOI: 10.1183/09031936.00139513
 48. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14(1):32-38. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a08.x
 49. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46. DOI: 10.1007/BF00435967
 50. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma: a Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;203(7):871-881. DOI: 10.1164/rccm.202007-2721OC
 51. Alves C, Robazzi TC, Mendonca M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):192-202. DOI:10.2223/JPED.1773
 52. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
 53. Panickar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):421-425. DOI: 10.1002/ppul.20176
 54. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC
 55. Busse W, Spector S, Rosen K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485-486. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.032
 56. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291
 57. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290
 58. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390-400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X
 59. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016;150(4):789-798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032
 60. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC
 61. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Bruselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):355-366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
 62. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018
 63. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
 64. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.4.508
 65. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2
 66. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501
 67. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):135-145. DOI: 10.1159/000444799
 68. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
 69. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
 70. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
 71. Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516-526. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.050
 72. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790-804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053
 73. Torrego A, Sola I, Muñoz AM, Roque IFM, Yepes-Núñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD009910. DOI: 10.1002/14651858.CD009910.pub2
 74. Zhou JP, Feng Y, Wang Q, Zhou LN, Wan HY, Li QY. Long-term efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2016;53(1):94-100. DOI: 10.3109/02770903.2015

75. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011;11:8. DOI: 10.1186/1471-2466-11-8
76. Álvarez-Gutiérrez F, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero J, Padilla A, et al. Consensus document for severe asthma in adults. 2020 update. *Open Respir Arch.* 2020;2(3):158-174. DOI: 10.1016/j.opresp.2020.03.005
77. Morales A. Bronchial thermoplasty - A new therapeutic tool for severe asthma. *Rev Chil Enferm Respir.* 2017;33:113-117. DOI: 10.4067/s0717-73482017000200113
78. Busse W, Bleecker ER, FitzGerald M, Ferguson GT, Barker P, et al. Three-year safety and efficacy of benralizumab for adolescent patients with severe, uncontrolled asthma: results of the BORA extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(Suppl 2):AB174. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.363
79. Bonini M, di Paolo M, Bagnasco D, Baiardini I, Braido F, Caminati M, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156):190137. DOI: 10.1183/16000617.0137-2019
80. Upham J, LeLievre C, Jackson D, Masoli M, Wechsler M, Price D, et al. Defining a severe asthma super-responder: findings from a Delphi process [Internet]. Australia: Observational & Pragmatic Research Institute/The University of Queensland; 2020. Disponible en: https://opri.sg/wp-content/uploads/2020/08/Super_responders_poster_ERS.pdf
81. Erdogan T. Evaluating nonadherence to preventer inhaler therapy in severe asthmatic patients receiving omalizumab. *Clin Respir J.* 2020;14(12):1153-1158. DOI: 10.1111/crj.13252
82. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Monton C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):339-348. DOI: 10.1111/bcp.13453
83. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010;65(1):56-60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
84. Vennera MC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax.* 2018;73(8):782-784. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017
85. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate to severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):560-567. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
86. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med.* 1995;332(13):868-875. DOI: 10.1056/NEJM199503303321307
87. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med.* 1995;98(2):196-208. DOI: 10.1056/NEJM199503303321307
88. Kowalski ML, Wojciechowski P, Dziewonska M, Rys P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: a systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):9-17. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3912
89. Holliday SM, Faulds D, Sorkin EM. Inhaled fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs.* 1994;47(2):318-331. DOI: 10.2165/00003495-199447020-00007
90. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(9):1451-1458. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03029.x
91. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012;367(10):904-912. DOI: 10.1056/NEJMoa1203229
92. Kong-Loke Y, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133428. DOI: 10.1371/journal.pone.0133428
93. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009;14(7):983-990. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01589.x
94. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-24. DOI: 10.1183/09031936.02.00269802
95. Sears MR. Adverse effects of β -agonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(Suppl 6):S322-S328. DOI: 10.1067/mai.2002.129966
96. Cullinan P, Vandenplas O, Bernstein D. Assessment and management of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3264-3275. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.031
97. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2012;39(3):529-545. DOI: 10.1183/09031936.00096111
98. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):676-681. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
99. Mustafa SS, Vadamalai K, Scott B, Ramsey A. Dupilumab as add-on therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;1945892420961969. DOI: 10.1177/1945892420961969
100. Lailaw T, Mullol J, Canonica G, Bachert C, Han J, Zhang M, et al. Dupilumab improves upper and lower airway outcome measures in patients with CRSwNP with NSAID-ERD: pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 trials. *W Allergy Organ J.* 2020;13(8)100398. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100398
101. Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, Okuda K, Utsumi H, Hashimoto M, et al. Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):207. DOI: 10.1186/s12890-020-01248-x
102. Caruso C, Colantuono S, Pugliese D, Di Mario C, Toluoso B, Gremese E, et al. Severe eosinophilic asthma and aspirin-exacerbated respiratory disease associated to eosinophilic gastroenteritis treated with mepolizumab: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:27. DOI: 10.1186/s13223-020-00423-3
103. Gibson PG, McDonald VM. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Intern Med J.* 2017;47(6):623-631. DOI: 10.1111/imj.13441
104. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1087-1093; quiz 1094-1095. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.004
105. Miethke S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):685-693. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.011
106. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med.* 2008;102(1):102-108. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.029
107. Kuehn BM. Asthma linked to psychiatric disorders. *JAMA.* 2008;299(2):158-160. DOI: 10.1001/jama.2007.54-a
108. Espinosa-Leal FD, Parra-Román M, Méndez NH, Toledo-Nicolás DA, Menez-Díaz D, Sosa-Eroza E, et al. Ansiedad y depresión en asmáticos adultos en comparación con sujetos sanos. *Rev Allerg Mex.* 2006;53(6):201-206.
109. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Fonseca-López JC, Pulido-Guillén NA, Larenas-Linnemann D, Hernández-Colín DD. Anxiety

- and depression in adult patients with asthma: the role of asthma control, obesity and allergic sensitization. *J Asthma*. 2020;1-9. DOI: 10.1080/02770903.2020.1759087
110. Oren E, Martínez FD. Stress and asthma: physiological manifestations and clinical implications. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):372-373.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2020.07.022
 111. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med*. 2005;99(9):1152-1159. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.02.013
 112. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest*. 2006;130(4):1039-1047. DOI: 10.1378/chest.130.4.1039
 113. Sharrad K, Sanwo O, Carson-Chahhoud K, Pike K. Psychological interventions for asthma in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(9):CD013420. DOI: 10.1002/14651858.CD013420
 114. Rosati MG, Peters AT. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):44-47. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4252
 115. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Characterization of aeroallergen sensitivities in children with allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2014;5(3):143-145. DOI: 10.2500/ar.2014.5.0102
 116. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
 117. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):212-216. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.032
 118. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(3):187-190. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3762
 119. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897-906. DOI: 10.1183/09031936.00121308
 120. Dixon AE, Castro M, Gerald LB, Holbrook JT, Henderson RJ, Casale TB, et al. Effect of intranasal corticosteroids on allergic airway disease in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1125-1128.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.022
 121. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456-463. DOI: 10.1056/NEJMcp1412282
 122. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-538.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.014
 123. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-859. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x
 124. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943-948. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
 125. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4
 126. Nolte H, Nepper-Christensen S, Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med*. 2006;100(2):354-362. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.05.012
 127. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, Huang CC, Huang CC, Chang PH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171047. DOI: 10.1371/journal.pone.0171047
 128. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, Paggiaro P, Mantero M, Senna G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med*. 2020;166:105947. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105947
 129. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology*. 2007;12(2):272-276. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00964.x
 130. American Lung Association-Asthma Clinical Research Centers' Writing Committee, Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):701-709.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.038
 131. Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(7):747-754. DOI: 10.1080/14712598.2018.1492540
 132. Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in chronic rhinosinusitis: an update and thoughts for future directions. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(5):412-423. DOI: 10.1177/1945892418787132
 133. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):794-798. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01399.x
 134. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-e930. DOI: 10.1542/peds.2009-2382
 135. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. 2005;128(3):1128-1135. DOI: 10.1378/chest.128.3.1128
 136. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, et al. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):878-885. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-391OC
 137. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516-554. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889
 138. Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest*. 2018;153(2):515-527. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.029
 139. Cusack RP, Gauvreau GM. Pharmacotherapeutic management of asthma in pregnancy and the effect of sex hormones. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:339-349. DOI: 10.1080/14656566.2020
 140. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Can Respir J*. 2020;2020:9046842. DOI: 10.1155/2020/9046842

141. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(8):797-819. DOI: 10.1111/aogs.12680
142. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-1525. DOI: 10.1001/jama.2010.479
143. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;16:1-7. DOI: 10.1080/14767058.2020.1786056
144. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(9):934-942. DOI: 10.3109/14767058.2013.847080
145. Robijn AL, Murphy VE, Gibson PG. Recent developments in asthma in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):11-17. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000538
146. Namazy JA, Schatz M. Management of asthma during pregnancy: optimizing outcomes and minimizing risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):29-35. DOI: 10.1055/s-0037-160621
147. Nair P, Prabhavalkar KS. Monitoring asthma in pregnancy: diagnosis and treatment. *Clin Pulmonary Med*. 2020;27(3):67-72. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000358
148. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1405-1411. DOI: 10.1056/NEJM199711133372001
149. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemiere C, Larivee P, et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):459-464. DOI: 10.1016/j.anai.2014.02.010
150. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-412. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025
151. Kemp M, Newman J, Challis J, Jobe A, Stock S. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):240-259. DOI: 10.1093/humupd/dmv047
152. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):931-945. DOI: 10.1345/aph.1P764
153. Health topics: adolescent health [Internet]. World Health Organization; 2010. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health/#tab=tab_1
154. Bitsko MJ, Everhart RS, Rubin BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):146-153. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.07.003
155. De Benedictis D, Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatric pulmonology*. 2017;52(1):129-138. DOI: 10.1002/ppul.23498
156. Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004;89(10):943-949. DOI: 10.1136/adc.2003.045377
157. Roberts G, Vázquez-Ortiz M, Knibb R, Khaleva E, Alviani C, Angier E, et al. EAACI guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020;75(11):2734-2752. DOI: 10.1111/all.14459
158. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(Suppl 3):S4-S24. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.048
159. González-Díaz SN, Villarreal-González RV, de Lira-Quezada CE, Guzmán-Avilan RI. Outcome measures to be considered on asthma in elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):209-215. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000525
160. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
161. Choi YJ, Park JY, Lee HS, Suh J, Song JY, Byun MK, et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2002226. DOI: 10.1183/13993003.02226-2020
162. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep*. 2020;10(1):21805. DOI: 10.1038/s41598-020-77791-8
163. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1106-1120. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X
164. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Río-Bermúdez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003142. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020
165. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Ríos CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83-90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC
166. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155-168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005
167. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203-206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
168. Domingo C, Pomares X, Amengual M, Oller M. Successful withdrawal of omalizumab in a patient with severe asthma: free IgE as a possible biomonitor. *Eur J Inf Syst*. 2014;12(2):389-393. DOI: 10.1177/1721727X1401200217
169. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033
170. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46-59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5

Pregunta clínica

1

Para complementar el diagnóstico de asma leve o moderada, ¿es de utilidad, cuando estén disponibles, usar biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o esputo, FeNO, IgE)?



Recomendación

Sugerimos, cuando estén disponibles, usar biomarcadores de inflamación tipo 2 en pacientes en los que se sospecha asma leve-moderada, junto con la clínica y la espirometría pre y posbroncodilatador. La mayoría de los pacientes tienen asma eosinofílica (alérgica o no), por lo que encontrar estos biomarcadores elevados puede aumentar la probabilidad de asma. Son de particular utilidad en pacientes con un resultado espirométrico no contundente. Los de primera línea son eosinófilos en sangre $\geq 4\%$ o $\geq 300/\mu\text{L}$ e IgE total elevada o específica positiva a aeroalérgeno; de segunda línea, FeNO ≥ 40 ppb (adulto) y ≥ 35 ppb (niños); y solo en adultos en centros especializados, eosinófilos en esputo $\geq 2\%$.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar = 0, consenso > 7: 91 %



Justificación

La clasificación por fenotipos (características clínicas observables del genotipo) y endotipos (mecanismos moleculares de daño inflamatorio) desde pacientes con asma leve o moderada, puede ayudar a identificar a individuos con mayor riesgo de tener una evolución clínica potencialmente más agresiva y también para guiar el tratamiento. Entre los fenotipos y endotipos descritos en el asma, se incluye tanto la inflamación tipo 2, que abarca el asma eosinofílica alérgica y el asma eosinofílica no alérgica, así como la inflamación no-tipo 2, que incluye al asma neutrofílica y al asma paucigranulocítica (figuras 2 y 3). El fenotipo caracterizado por inflamación tipo 2 es el mejor estudiado actualmente. Además de una historia clínica sugestiva, los resultados de algunos biomarcadores específicos pueden ser de utilidad para complementar el diagnóstico y orientar el tratamiento en el contexto del asma eosinofílica alérgica o no alérgica.

Para establecer el diagnóstico de asma eosinofílica alérgica, se debe confirmar primero el diagnóstico de asma y para definir el asma como alérgica debe cumplirse con tres criterios fundamentales:

- Sospecha clínica basada en los antecedentes atópicos (enfermedades alérgicas en la familia o en el paciente, particularmente dermatitis atópica, rinitis o rinoconjuntivitis alérgica) y en un cuadro clínico sugestivo durante el interrogatorio y la exploración física del paciente.
- Demostrar la sensibilización con IgE específica hacia el alérgeno sospechoso, mediante pruebas serológicas *in vitro* (con extractos completos o con componentes) o pruebas cutáneas *in vivo* por el método de punción cutánea.
- Corroborar que hay correlación retrospectiva (en la historia del paciente) o prospectiva (con un reto controlado y supervisado) entre los síntomas del paciente y la exposición al alérgeno al cual está sensibilizado (figura 7).

El uso de otras pruebas como la cuantificación de IgE sérica total o la medición del número de eosinófilos en sangre periférica o en esputo inducido, o la medición de FeNO, son marcadores de inflamación tipo 2 en general y sirve como un apoyo, pero no fundamental, para el diagnóstico de asma eosinofílica (alérgica o no alérgica), debido a la alta variabilidad de sus valores predictivos, tanto positivo (probabilidad de padecer la enfermedad) como negativo (probabilidad de no padecer la enfermedad).

Punto de buena práctica: el grupo de trabajo de MIA sugiere realizar, cuando sea posible, una biometría hemática para medir eosinófilos en sangre en los pacientes con sospecha de asma como primera línea para fenotipificar asma eosinofílica. Sin embargo, este resultado debe tomarse con cautela dada la alta prevalencia de parasitosis en México, algunas de las cuales (particularmente filarisis o por geohelminthos y en 10 % por protozoarios) pueden incrementar el conteo de eosinófilos séricos, lo que podría sesgar su interpretación al extrapolar los valores predictivos y puntos de corte provenientes de poblaciones con otras circunstancias sanitarias. En casos cuya historia clínica haga sospechar al médico la coexistencia de parasitosis, se sugiere realizar un examen coproparasitológico de tres determinaciones y desparasitar en caso de ser positivo, con una segunda biometría hemática semanas después.

Punto de buena práctica: aunque algunos biomarcadores T2 pueden utilizarse en niños < 6 años de edad con asma para fenotipificación, este grupo de edad representa especial dificultad debido a que el asma en algunos de estos pacientes es poco órgano-inespecífica (por ejemplo, sin encontrar eosinófilos altos en sangre), por lo que en MIA se sugiere interpretar con cautela los resultados de los biomarcadores T2 en niños < 6 años y evitar asumir conclusiones con los resultados de un solo biomarcador.

Punto de buena práctica: existen pocos biomarcadores para asma no eosinofílica, y aunque los neutrófilos séricos y el YKL-40 podrían elevarse en algunos de estos fenotipos, su utilidad es controvertida y su aplicación práctica es aún muy limitada.

Pregunta clínica

2

Paso 1, control-mantenimiento

En pacientes ≥ 12 años edad con asma en paso 1 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control de los síntomas y el mantenimiento?



Recomendación

En pacientes con síntomas dos o menos veces al mes, sin factores de riesgo para exacerbaciones, recomendamos utilizar como tratamiento de control CSI(B) + formoterol en un solo dispositivo, únicamente por razón necesaria para el alivio de los síntomas o CSI(B) siempre que se utilice SABA de rescate.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 100 %



Justificación

Se recomienda el uso de CSI(B) + formoterol para alivio de síntomas como tratamiento de control con rescate en pacientes con síntomas dos o menos veces al mes, por la evidencia indirecta obtenida de un estudio doble ciego en el que se compara este régimen con SABA como monoterapia y con el uso regular de CSI(B) en pacientes con paso 2 de tratamiento.

Los pacientes con síntomas menos de dos veces al mes tienen pobre adherencia al tratamiento de mantenimiento, por lo que esquemas de tratamiento controlador como CSI(B) + formoterol por razón necesaria o CSI(B) siempre que se utilice SABA son útiles para disminuir el riesgo de exacerbaciones graves.

Los pacientes que emplean SABA como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento tienen mayor riesgo de mortalidad y atención en urgencias, en comparación con quienes reciben CSI como monoterapia.

Pregunta clínica

3

Paso 1, rescate

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias se recomienda el uso de CSI(B) + formoterol en un solo dispositivo para el alivio de los síntomas agudos y como alternativa, en orden de preferencia CSI(B) siempre que se utilice SABA o SABA solo como sugerencia condicional, con la finalidad de reducir frecuencia y gravedad de exacerbaciones. Desde los 12 años, el CSI recomendado en esta combinación es budesonida (budesonida + formoterol); a partir de los 18 años puede incluirse dipropionato de beclometasona (beclometasona + formoterol).

En los casos de intolerancia a SABA, se sugiere utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de rescate.

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 2, consenso > 7 : 100 %



Justificación

La consideración principal para recomendar CSI(B) + formoterol en un mismo dispositivo es la reducción del riesgo de exacerbaciones graves, con evidencia extrapolada de un estudio doble ciego en el que se comparó este tratamiento de rescate *versus* SABA en adolescentes y adultos con asma leve elegibles para paso 2, en donde se evidenció reducción de 2/3 en la tasa de exacerbaciones graves con dosis bajas de budesonida + formoterol por razón necesaria, en comparación con SABA por razón necesaria. No se deben utilizar para este fin las combinaciones de CSI + salmeterol, dado que el efecto broncodilatador con salmeterol inicia lentamente y, además, es un agonista parcial, con lo que se logra una broncodilatación parcial.

Como alternativa sugerimos en orden de preferencia el uso de CSI (dos inhalaciones de dosis baja) siempre que se utilice SABA (dos inhalaciones de 100 μ g), a la luz del conocimiento de las acciones terapéuticas de estos medicamentos y con evidencia indirecta de pacientes de 5 a 18 años en el paso 2 de tratamiento en quienes se observó una disminución en la tasa de exacerbaciones al comparar esta estrategia de rescate con el uso de salbutamol solo.

Sugerimos el uso de SABA como medicación única para rescate solo en el paciente con síntomas, máximo dos veces al mes y sin síntomas nocturnos. El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas (evidencia B).

Nota de precaución en relación con la seguridad de monoterapia con SABA

En cuanto a los β_2 -agonistas de corta acción inhalados, si bien son la primera línea de tratamiento para los síntomas agudos en niños y adultos, hay que tomar en cuenta que el uso inadecuado o abuso de SABA como monoterapia puede aumentar el riesgo de muerte por asma (evidencia A) y atención médica urgente relacionada con la enfermedad (evidencia A), incluso con un aparente buen control de síntomas.

Los beneficios del esteroide inhalado administrado junto con el tratamiento broncodilatador han sido ampliamente estudiados y se resalta la sugerencia del uso de ambos medicamentos en episodios de sibilancias; la forma y el dispositivo dependerán del abordaje individualizado, de acuerdo con la región, al acceso a los medicamentos y su costo.

En el raro caso de pacientes con efectos adversos relacionados con SABA, se sugiere el uso de anticolinérgico como alternativa para rescate. En México, se cuenta con una combinación salbutamol + bromuro de ipratropio, en la cual la dosis de salbutamol es igual a la del dispositivo con solo SABA, por lo que este medicamento no sería apropiado para pacientes con alta sensibilidad a salbutamol. No se menciona en ninguna guía de referencia el uso de esta combinación como rescate, sin embargo, hay evidencia para su manejo en la crisis moderada-grave.

Pregunta clínica

4

Paso 2, mantenimiento

En pacientes ≥ 12 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control de los síntomas y el mantenimiento?**Recomendación**

En pacientes ≥ 12 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento, recomendamos uso diario de dosis baja de CSI para disminuir síntomas, riesgo de exacerbaciones graves, hospitalizaciones y síntomas inducidos por el ejercicio. Como otra opción preferida se recomienda manejo de control, únicamente con el rescate usando CSI + formoterol o sugerimos CSI siempre que se utilice SABA, con la finalidad de reducir el riesgo de exacerbaciones graves en pacientes con pobre adherencia a los CSI.

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 91 %

**Justificación**

El uso regular de CSI(B) es eficaz para la mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, reducción de riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, por lo que constituye la primera línea de tratamiento. Sin embargo, en pacientes con asma leve se debe considerar la pobre adherencia al CSI de mantenimiento y, con ello, el riesgo de exposición al uso excesivo de salbutamol como monoterapia de rescate. Por ello, se ha buscado cómo mejorar el manejo de control en pacientes que solo usan tratamiento de rescate.

El uso de CSI(B) + formoterol, específicamente de budesonida + formoterol, manejando el control con el rescate, disminuye la tasa de exacerbaciones graves hasta 64 %, en comparación con SABA como monoterapia y no es inferior al uso diario de CSI(B). El uso regular de CSI(B) comparado con budesonida + formoterol únicamente por razón necesaria tiene efectos benéficos en el VEF₁ (30-50 mL), control de síntomas (ACQ-5 diferencia 0.15) y días libres de síntomas (diferencia promedio de 10.6 días por año).

Sugerimos el uso de rescate con CSI siempre que se utilice SABA, con base en evidencia de un estudio en pacientes elegibles para tratamiento con paso 2, en los cuales se observó disminución de las exacerbaciones graves en comparación con tratamiento con únicamente salbutamol de rescate. Esta opción podría ser particularmente útil debido al menor costo *versus* la otra alternativa de manejar el control con el rescate con el dispositivo combinado de CSI + formoterol.

Punto de buena práctica: si bien los antagonistas de los receptores de leucotrienos son menos eficaces que los CSI, pueden ser utilizados cuando los pacientes sean incapaces de utilizar CSI debido a que presentan eventos adversos o en pacientes con asma muy leve y rinitis alérgica concomitante. Sin embargo, la FDA recientemente ha emitido una alerta acerca de la posibilidad de eventos adversos neuropsiquiátricos graves (ansiedad, alucinaciones, brotes psicóticos a veces con ideaciones homicidas, suicidio en adolescentes y adultos; y en niños, terrores nocturnos, entre otros). Por ello, en MIA se sugiere no usar antileucotrienos. En caso de que el médico considere que el paciente puede ser candidato para estos, debe tomar en cuenta dichos hallazgos.

Los pacientes que emplean SABA en monoterapia por razón necesaria como tratamiento de mantenimiento, tienen mayor riesgo de mortalidad y atención en urgencias, en comparación con aquellos que reciben CSI como monoterapia.

Pregunta clínica

5

Paso 2, rescate

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre CSI para alivio de los síntomas agudos, siempre que se utilice SABA; únicamente en los casos en los que a pesar de todos los esfuerzos no se tenga adherencia al tratamiento de mantenimiento, CSI + formoterol en un solo dispositivo por razón necesaria o CSI + SABA sin manejo de mantenimiento.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 91 %



Justificación

La consideración más importante para sugerir el uso de CSI + SABA en pacientes mayores de 12 años como rescate es que los pacientes en paso 2 deben contar con un tratamiento controlador con CSI de mantenimiento diario, por lo que se podría utilizar CSI siempre que se utilice SABA en síntomas agudos, con base en evidencia de un estudio en donde se observó disminución en las exacerbaciones en comparación con rescate con solo salbutamol. Sugerimos el uso de SABA como dispositivo único para rescate, considerando los efectos benéficos en niños y adultos, sin embargo, se hace hincapié en que el médico tratante resalte la necesidad del seguimiento estricto del tratamiento de mantenimiento.

En pacientes que no cumplen con el tratamiento de mantenimiento, sugerimos practicar el control con el rescate utilizando CSI + formoterol como monoterapia para rescate, con base en evidencia de dos ensayos clínicos que mostraron que la estrategia de administración de la combinación budesonida + formoterol en un solo inhalador a demanda disminuyó 64 % la frecuencia de exacerbaciones graves en comparación con SABA por razón necesaria. Además, al compararlos con pacientes con mantenimiento con budesonida y SABA de rescate, no hubo mayor frecuencia de exacerbaciones, probablemente porque a largo plazo el cumplimiento del tratamiento de mantenimiento con budesonida en este grupo con poca sintomatología suele ser bajo.

Pregunta clínica

6

Paso 3, mantenimiento

En pacientes ≥ 12 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control-mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

En pacientes ≥ 12 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, recomendamos uso diario de CSI(B) + LABA para disminuir síntomas, riesgo de exacerbaciones graves y riesgo de hospitalizaciones.

Como manejo alternativo para el control en paso 3 puede considerarse duplicar la dosis del CSI(M) o usar un antileucotrieno en combinación con CSI(B).

Delphi: mediana 8.5, rango intercuartilar 1.75, consenso > 7 : 100 %



Justificación

Para esta recomendación se toma en cuenta la alta calidad de la evidencia con la combinación CSI + LABA (como reducción en las crisis asmáticas, mejoría en la función pulmonar, reducción en uso de corticosteroides sistémicos) y la menor eficacia con CSI(M) o CSI + antileucotrieno. Sin embargo, por la reciente advertencia acerca de efecto neuropsiquiátricos con montelukast, en MIA se sugiere no usarlo (apartado 6.2.2). Por la alta frecuencia de efectos adversos con teofilina y baja eficacia en control de síntomas y disminución en riesgo de exacerbaciones recomendamos no usarlo.

Pregunta clínica

7

Paso 3, rescate

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para el alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≥ 12 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se recomienda que se administre CSI + formoterol en un dispositivo y, como alternativa en orden de preferencia, CSI + SABA en dispositivos separados y SABA solo.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 2.25, consenso > 7 : 75 %



Justificación

Recomendamos rescatar con CSI + formoterol en un dispositivo con base en las observaciones en pacientes adultos y adolescentes con ≥ 1 exacerbación en el año anterior, en quienes se observó que el régimen de alivio y mantenimiento con CSI-formoterol (terapia MART) reduce significativamente las exacerbaciones y proporciona niveles similares de control del asma en dosis relativamente bajas de CSI, en comparación con una dosis fija de CSI-LABA como mantenimiento de tratamiento o una dosis más alta de CSI, ambos con SABA por razón necesaria (evidencia A).

CSI(B)-formoterol es el tratamiento de rescate preferido para los pacientes a los que se les prescribe el régimen de mantenimiento y rescate. No se debe utilizar en pacientes que toman medicamentos combinados con CSI-LABA con salmeterol o vilanterol.

Se podría inferir que otras combinaciones de CSI (beclometasona, fluticasona) con formoterol podrían ser eficaces empleadas en terapia MART, si bien tienen poca evidencia y no aparecen indicadas en la ficha técnica del medicamento. La administración de beclometasona + formoterol solo está autorizada en individuos de 18 años y mayores.

En pacientes en paso 3 manejados con CSI(M) o CSI + montelukast, se sugiere rescatar con dos inhalaciones extras de CSI junto con SABA.

Sugerimos el uso de SABA como tercera opción. Aunque sus efectos benéficos como broncodilatador son bien conocidos, en la vida real existe un riesgo importante cuando se usa como monoterapia en pacientes sin adherencia al mantenimiento (ver paso 1 en pacientes > 12 años).

Pregunta clínica

8

Paso 1, control-mantenimiento

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control-mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

Recomendamos utilizar CSI(B) siempre que se utilice SABA, conforme evidencia de esta terapia en paso 2 con inhaladores separados. En este paso, como alternativa sugerimos utilizar diario CSI(B) en caso de tener adecuada adherencia, a pesar de tener síntomas esporádicos, reconociendo el beneficio del uso de CSI de mantenimiento de forma temprana (dentro del primer año del inicio de los síntomas).

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 2, consenso > 7 : 91 %



Justificación

En niños de 4 a 11 años con manejo paso 1, la primera opción de controlador incluye CSI(B), siempre que se utilice SABA; esta recomendación se basa en evidencia indirecta obtenida de un estudio con inhaladores separados que muestran disminución en exacerbaciones, en comparación con rescate con monoterapia de SABA. El uso regular de CSI(B) se sugiere como opción; sin embargo, debe considerarse la pobre adherencia al manejo de mantenimiento en niños con síntomas poco frecuentes.

Pregunta clínica

9

Paso 1, rescate

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños de 4 a 11 años con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere el uso de CSI(B) siempre que se administre SABA para el alivio de los síntomas agudos y como alternativa CSI(B) + formoterol, bajo responsabilidad del médico, porque su uso está fuera de la indicación autorizada en México (evidencia extrapolada, recomendación D).

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 1, consenso > 7: 100 %



Justificación

Para el uso de CSI(B) + SABA como rescate en niños de 4 a 11 años, se cuenta con evidencia extrapolada en niños de 5 a 18 años con asma leve persistente (paso 2), en quienes se ha observado disminución de las exacerbaciones en comparación con rescate solo con SABA, por ello se sugiere el uso de CSI siempre que se administre SABA.

El uso de CSI(B) + formoterol está autorizado a partir de los 4 años, sin embargo, solo existe evidencia como rescate paso 2 para niños ≥ 12 años. Específicamente como terapia MART (usar el mismo inhalador CSI + formoterol como mantenimiento y rescate) en niños de 4 a 11 años se asoció con menor riesgo de exacerbaciones, en comparación con tratamiento regular (CSI + LABA) + SABA como rescate. Sin embargo, en las guías de referencia la terapia MART solo se acepta en paso 3 y para mayores de 12 años. Para México se podría considerar como punto de buena práctica el rescate con CSI + formoterol, bajo responsabilidad del médico, sin evidencia sólida.

Si bien los β_2 -agonistas de corta acción inhalados son considerados como la primera línea de tratamiento para los síntomas agudos en niños y adultos, deben tomarse en cuenta las precauciones sobre su uso inadecuado (ver uso de SABA en rescate en sujetos ≥ 12 años).

Pregunta clínica

10

Paso 2, mantenimiento

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control de los síntomas y mantenimiento?



Recomendación

En niños de 4 a 11 años con asma en paso 2 de tratamiento se recomienda utilizar dosis baja de CSI para mejorar control de síntomas, función pulmonar, disminución de riesgo de exacerbaciones y de hospitalizaciones. La alternativa es el manejo de control únicamente utilizando rescate con dosis baja de CSI, siempre que se utilice SABA para disminuir el riesgo de exacerbaciones en pacientes con poca adherencia al tratamiento.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7: 100 %



Justificación

En un estudio en niños de 4 a 11 años con historia de una exacerbación en el año previo, la combinación de CSI + LABA no fue inferior que CSI(M) para exacerbaciones graves y no hubo diferencia en el control de síntomas o uso de rescate, aun con una dosis menor de CSI.

Pregunta clínica

11

Paso 2, rescate

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre lo siguiente en orden de preferencia para alivio de síntomas agudos:

- CSI siempre que se utilice SABA.
- Solo rescate con CSI + formoterol como monoterapia, bajo responsabilidad del médico, porque su uso está fuera de la indicación autorizada en México (evidencia extrapolada, recomendación D).
- SABA solo.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7: 100 %



Justificación

La consideración más importante para sugerir el uso de CSI siempre que se utilice SABA en pacientes de 4 a 11 años como rescate es el hecho de que los pacientes en paso 2 deben contar con un tratamiento controlador con CSI, por lo que se podría utilizar CSI siempre que se utilice SABA en síntomas agudos y con base en evidencia parcialmente extrapolada de un estudio en niños de 5 a 18 años en paso 2, en quienes se observó disminución en las exacerbaciones en comparación con rescate con solo salbutamol.

El uso de CSI + formoterol está autorizado para mayores de 4 años, sin embargo, solo existe evidencia como rescate paso 2 para niños ≥ 12 años. Específicamente como terapia MART (mantenimiento y rescate), en niños de 4 a 11 años se asoció con menor riesgo de exacerbaciones en comparación con tratamiento regular (CSI + LABA) + SABA de rescate. Sin embargo, las guías de referencia solo aceptan la terapia MART en paso 3 y para mayores de 12 años. En México solo se podría considerar como punto de buena práctica el rescate con CSI + formoterol, extrapolando evidencia desde paso 3.

Como alternativa de tratamiento sugerimos SABA como dispositivo único para rescate, considerando los efectos benéficos en niños y adultos, sin embargo, hacemos hincapié en que el médico tratante resalte la necesidad del seguimiento estricto del tratamiento de mantenimiento.

Pregunta clínica

12

Paso 3, mantenimiento

En pacientes de 4 a 11 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control/mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

En pacientes de 4 a 11 años recomendamos tratamiento con CSI(B) + LABA en un solo dispositivo o incrementar a CSI(M), dado que ambas estrategias se consideran como opciones eficaces en este grupo de edad.

Delphi: mediana 8.5, rango intercuartilar 1.75, consenso > 7: 100 %



Justificación

Un estudio en niños de 4 a 11 años con historia de una exacerbación en el año previo, la combinación de CSI + LABA no fue inferior que CSI (M) para exacerbaciones graves, y no hubo diferencia en el control de síntomas o uso de rescate, aun con una dosis menor de CSI.

Pregunta clínica

13

Paso 3, rescate

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para el alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños de 4 a 11 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre en orden de preferencia CSI(B) + formoterol en un solo dispositivo, y como alternativas CSI(B) siempre que se administre SABA o SABA solo.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 2.25, consenso > 7: 75 %



Justificación

La consideración más importante para recomendar el uso de CSI(B) + formoterol en un dispositivo para niños de 4 a 11 años se basa en los resultados de un estudio con terapia MART (budesonida + formoterol administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio) en niños de 4 a 11 años, en quienes se asoció con menor riesgo de crisis asmáticas en comparación con tratamiento regular (CSI + LABA) + SABA rescate. Y como segundo punto es que muchos de estos pacientes ya cuentan con terapia combinada y el uso tanto en mantenimiento como rescate podría mejorar el apego terapéutico y evitar la necesidad de comprar otro dispositivo. Actualmente en las guías de referencia, la terapia MART está solo aceptada para pacientes ≥ 12 años, sin embargo, se puede utilizar LABA a partir de los 4 años.

En el caso de pacientes en paso 3 manejados con CSI(M) o CSI + montelukast, se sugiere rescatar con dos inhalaciones adicionales de CSI junto con SABA.

Sugerimos el uso de solo SABA de rescate como tercera opción. Aunque sus efectos benéficos como broncodilatador son bien conocidos, en la vida real existe un riesgo importante cuando se usa como monoterapia en pacientes no adherentes a mantenimiento (ver paso 1, ≥ 12 años).

Pregunta clínica

14

Paso 1, control-mantenimiento

En paciente ≤ 3 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control-mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

En niños ≤ 3 años de edad con sibilancias intermitentes inducidas por virus, muy aisladas y asintomáticos entre los cuadros, con Índice Predictivo de Asma modificado (mAPI) positivo se sugiere utilizar dosis altas de CSI (equivalentes a 500-1000 μg de budesonida cada 12 horas por 7 días) únicamente durante los cuadros agudos.

No existe evidencia acerca del efecto en la función pulmonar.

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 2, consenso > 7: 91 %



Justificación

El tratamiento intermitente con dosis altas de CSI utilizado al inicio de los síntomas en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas moderadas-graves y con mAPI positivo ha demostrado disminuir la gravedad y duración de las exacerbaciones; se requieren más estudios de seguridad.

Pregunta clínica

15

Paso 1, rescate

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para el alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 1 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas agudos, con evidencia extrapolada de niños mayores en quienes se ha observado disminución en la frecuencia de las exacerbaciones. Se indica como punto de buena práctica el uso de CSI(B) siempre que se administre SABA.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 100 %



Justificación

Los β_2 -agonistas de corta acción inhalados son la primera línea de tratamiento para los síntomas agudos en niños y adultos, por lo que los niños con síntomas aislados (máximo dos al mes) pueden utilizar broncodilatadores a demanda sin tratamiento de mantenimiento; sin embargo, deben tomarse en cuenta las precauciones sobre su uso inadecuado (ver uso de SABA en rescate de pacientes ≥ 12 años).

Para el uso de CSI(B) + SABA como rescate en dispositivos separados en niños ≤ 3 años, se cuenta con evidencia extrapolada de niños mayores y en paso 2 de tratamiento, por falta de evidencia directa se indica su uso como punto de buena práctica.

Pregunta clínica

16

Paso 2, control-mantenimiento

En pacientes ≤ 3 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para control-mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 2, se recomienda iniciar con tratamiento con dosis bajas de CSI para el control de los síntomas durante por lo menos tres meses y evaluar el control en este periodo. En pacientes ≤ 3 años con un patrón de síntomas que sugiere el diagnóstico de asma y con síntomas respiratorios no controlados (episodios de sibilancias), o con historia de episodios de sibilancias frecuentes (tres o más episodios en tres meses), con factores de riesgo para desarrollar asma persistente (Índice Predictor de Asma [+]) recomendamos el uso de CSI para disminuir los episodios de exacerbaciones (asma/sibilancias).

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 100 %



Justificación

Los lactantes y preescolares tratados con CSI presentan menos episodios de asma y sibilancias comparados con placebo (número necesario para tratar = 7), obteniendo una mejor respuesta los niños con factores de riesgo para desarrollar asma persistente (mAPI [+]).

Las exacerbaciones graves se pueden presentar incluso en pacientes con síntomas 0-1 a la semana.

En niños ≤ 3 años en quienes el patrón de síntomas sugiera el diagnóstico de asma y tengan síntomas respiratorios no controlados con episodios de sibilancias frecuentes (tres o más episodios en tres meses), el uso de CSI(B) disminuye las exacerbaciones.

En niños ≤ 3 años se recomienda iniciar tratamiento de mantenimiento con dosis baja de CSI para el control del asma; este tratamiento debe darse durante al menos tres meses para establecer la efectividad en el control de los síntomas (GINA).

En MIA se sugiere no utilizar antileucotrienos porque el beneficio no supera el riesgo para esta medicación. Ver punto de buena práctica en pacientes ≥ 12 años.

Pregunta clínica

17

Paso 2, rescate

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 2 de tratamiento que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para el alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≤ 3 años con asma en paso 2 de tratamiento, que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas agudos. Con evidencia extrapolada de niños mayores se indica como punto de buena práctica el uso de CSI siempre que se administre SABA.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7 : 91 %



Justificación

Si bien, los β_2 -agonistas de corta acción inhalados son la primera línea de tratamiento para los síntomas agudos en niños y adultos, por su mayor efectividad y menores efectos secundarios, la consideración más importante para sugerir el uso de SABA es el hecho de que los pacientes en paso 2 deben contar con tratamiento controlador y apegarse al mismo, por lo que se podría utilizar solo SABA en síntomas agudos. En la vida real, es frecuente la falta de apego terapéutico del paciente, por lo que al elegir esta opción es importante que el médico tratante resalte la necesidad del seguimiento estricto del tratamiento antiinflamatorio de mantenimiento. Para el uso de CSI + SABA en dispositivos separados en niños ≤ 3 años, se cuenta con evidencia extrapolada de niños mayores en quienes se ha observado disminución de exacerbaciones en comparación con rescate solo con SABA; por ello se indica como punto de buena práctica el uso de CSI siempre que se administre SABA.

Pregunta clínica

18

Paso 3, control-mantenimiento

En pacientes ≤ 3 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, ¿cuál es el medicamento indicado para el control-mantenimiento de los síntomas?



Recomendación

En pacientes ≤ 3 años con asma, recomendamos tratamiento con dosis media de CSI para control de síntomas, y disminución de exacerbaciones. No hay evidencia consolidada sobre usar la combinación con LABA o antileucotrienos.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1.5, consenso > 7 : 100 %



Justificación

En relación con el uso de antileucotrienos, la recomendación es tomada de los resultados obtenidos en niños de mayor edad; respecto del uso de LABA, son insuficientes los datos de eficacia y seguridad. En un estudio de ocho semanas en pacientes con esta combinación no se demostró ninguna diferencia significativa entre la combinación de salmeterol con propionato de fluticasona (dosis baja) *versus* fluticasona (dosis media) sola.

Pregunta clínica

19

Paso 3, rescate

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, que experimenten episodios de sibilancias, ¿cuál es el medicamento indicado para el alivio de los síntomas agudos?



Recomendación

En niños ≤ 3 años de edad con asma en paso 3 de tratamiento, que experimenten episodios de sibilancias, se sugiere que se administre salbutamol inhalado para el alivio de los síntomas agudos. Con evidencia extrapolada de niños mayores se indica como punto de buena práctica el uso de CSI siempre que se administre SABA.

Delphi: Mediana (rango intercuartilar): 9 (2.25), consenso > 7 : 75 %



Justificación

Si bien, los β_2 -agonistas de corta acción inhalados son la primera línea de tratamiento para los síntomas agudos en niños y adultos, por su mayor efectividad y menores efectos secundarios, la consideración más importante para sugerir el uso de SABA es el hecho de que los pacientes en paso 3 deben contar con un tratamiento controlador antiinflamatorio y apearse al mismo, por lo que se podría utilizar SABA solo en síntomas agudos. En la vida real, es frecuente la falta de apego del paciente, por lo que al elegir esta opción es importante que el médico tratante resalte la necesidad del seguimiento estricto del tratamiento de mantenimiento. Para el uso de CSI + SABA en dispositivos separados en niños ≤ 3 años se cuenta con evidencia extrapolada de niños mayores en paso 2 de tratamiento, por ello se indica como punto de buena práctica el uso de CSI siempre que se administre SABA.

Pregunta clínica

20

En algunos pacientes con asma alérgica controlada leve a moderada (pasos 2 a 4 de tratamiento), ¿la ITA (ITSC o ITSL) puede ofrecer beneficio terapéutico cuando se adiciona a los medicamentos de control?



Recomendación

Se sugiere considerar agregar al tratamiento de mantenimiento del asma la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) en algunos pacientes con asma alérgica (confirmada por alergólogo) controlada leve a moderada (pasos 2 a 4 de tratamiento), ya sea subcutánea (ITSC, a partir de los 5 años) o sublingual (ITSL, a partir de los 3 años).



Justificación

Ver texto apartado 6.7. Parte complementaria de la justificación:

La evidencia de estudios comparativos de costo y eficacia de ITA contra farmacoterapia para asma es limitada.

Las guías de referencia abordan la ITA para asma con criterios heterogéneos, que usualmente reflejan las realidades sanitarias de sus países originarios, y con mucha cautela en sus recomendaciones, en contraste con su uso más abierto en algunos países de Europa y Latinoamérica. Por ejemplo, BTS/SIGN, pese a reconocer el efecto benéfico de la ITA en asma (con evidencia 1++), no recomienda su uso, argumentando principalmente el riesgo de eventos adversos (con ITSC) y la alta heterogeneidad de los estudios (relativos a ITSL). La regulación sanitaria actual del Reino Unido solo autoriza ITA para rinitis alérgica. Las actualizaciones de GINA desde 2018 recomiendan respecto a la ITSC ponderar beneficio contra riesgo y costo. En el algoritmo de tratamiento para pacientes ≥ 12 años, GINA aprueba, con base en resultados de un metaanálisis, usar una tableta de ITSL con extractos de ácaros en adultos con rinitis alérgica y asma alérgica en pasos 3 y 4 de tratamiento, no bien controlados con CSI y con función pulmonar suficiente (evidencia B). Estas recomendaciones están en línea con la legislación de salud de algunos de los países que colaboran con GINA, y que son tradicionalmente muy cautelosos para recomendar más abiertamente el uso de ITA en asma, en contraste con otras regiones, como algunos países de Europa y Latinoamérica. Por otra parte, GEMA 5.0, está a favor de considerar la ITSC en adultos con asma leve a moderada (pasos 1 a 4 de tratamiento, evidencia A) e ITSL desde la edad pediátrica (en pasos 2 a 4 de tratamiento, evidencia B).

Punto de buena práctica: es deseable que los pacientes o tutores otorguen por escrito su consentimiento para el empleo de la ITA, previo pleno conocimiento de las ventajas y posibles eventos adversos, particularmente para ITSC, por el riesgo de eventos adversos (de aproximadamente 0.5 %).

Pregunta clínica

21

En pacientes de diferentes grupos de edad con asma leve a moderada y en caso de estar disponibles, ¿son adecuados algunos biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o esputo, FeNO, IgE) para monitorear el tratamiento?



Recomendación

En MIA se sugiere utilizar la medición de la FeNO en niños y adultos para guiar el tratamiento del asma leve a moderada con CSI o CSO. No se recomienda basar el seguimiento de estos pacientes en el conteo de eosinófilos en sangre o esputo ni con determinación de IgE total o específica.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7: 91 %



Justificación

Pese a que su uso aún no es rutinario en la mayoría de los centros que atienden pacientes con asma, consideramos que la FeNO puede ser utilizada en cualquier nivel de atención para el monitoreo del tratamiento con esteroides de los pacientes con asma. El tratamiento guiado por FeNO reduce significativamente las tasas de exacerbación, principalmente en niños (GINA 2020, GEMA 5.0).

Punto de buena práctica: El seguimiento debe realizarse de uno a tres meses después de iniciado el tratamiento; sin embargo, no hay un consenso definitivo sobre la frecuencia óptima de monitorización del asma con FeNO.

Punto de buena práctica: Recomendamos que el monitoreo del tratamiento del asma no grave se lleve a cabo principalmente usando parámetros clínicos y pruebas de función pulmonar. Además de la FeNO, el grupo MIA no recomienda en uso de otros biomarcadores de inflamación tipo 2 como monitoreo, ya que no se ha demostrado su utilidad para valorar la respuesta al tratamiento (como IgE sérica total) y son susceptibles de ser modificados por factores externos que afecten sus resultados, y con ello su validez como parámetro de monitoreo (por ejemplo, eosinófilos en sangre, en caso de parasitosis o uso de CSO), ver cuadro 10.

Pregunta clínica

22

¿Cuál es la definición del asma grave?



Recomendación

El asma grave se define, una vez que se haya confirmado que es asma y que se hayan manejado las comorbilidades, como el asma que necesita tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados (CSI) aunado a un segundo controlador o corticosteroides sistémicos, para evitar que se descontrola o que incluso con este tratamiento persiste en descontrol. En conclusión: un asma que necesita tratamiento paso 5 para mantener el control o que aun así esté descontrolada (evidencia D, opinión de expertos)

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1, consenso > 7:100 %



Justificación

Las guías de referencia hacen énfasis en que no todos los pacientes descontrolados son pacientes con asma grave. El asma en un paciente que tiene indicado tratamiento paso 4 o 5 y todavía no se controla se denomina “asma difícil de tratar”. El asma grave es un subgrupo de esta.

En pacientes con asma difícil de tratar primero se tiene que confirmar que es asma. Una vez confirmado que es asma, más de la mitad de estos pacientes tienen descontrol por razones ajenas a la enfermedad como tal, ver figura 15.

Si no se controlan los síntomas una vez atendidos estos factores, se aumentará el tratamiento a paso 5 durante al menos seis meses, y se intentará bajar a paso 4. El asma que necesita paso 5 de tratamiento para mantener el control o que aun así esté descontrolada se denomina asma grave.

Para la definición de control ver apartado 7.6.

Pregunta clínica

23

En pacientes de diferentes grupos de edad con asma grave ¿son adecuados algunos marcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o en esputo, FeNO, IgE, periostina), en caso de estar disponibles, para complementar el diagnóstico y establecer el nivel de gravedad?



Recomendación

Sugerimos usar algunos biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre, FeNO y, en centros especializados, eosinófilos en esputo) como complemento diagnóstico del asma grave, particularmente para fines de endotipificación y como marcadores de gravedad del asma, completando otros parámetros.

Sugerimos no usar IgE sérica total ni periostina como parámetros biológicos para establecer asma grave. La IgE total puede usarse para guiar el tratamiento en caso de prescribir omalizumab (apartado 7.9.3, grado de recomendación: condicional). Algunas características de los biomarcadores de inflamación tipo 2 se resumen en el cuadro 10.

Delphi: mediana 9, rango intercuartil 1, consenso > 7: 100 %



Justificación

En pacientes con sospecha de asma grave, el recuento de eosinófilos en sangre periférica ≥ 300 células/mL puede apoyar la sospecha de asma eosinofílica, con buena correlación con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de exacerbaciones. Estudios transversales en asma grave han indicado utilidad de la FeNO como medida simple y no invasiva para la predicción de deterioro en la función pulmonar y riesgo de exacerbaciones. El umbral diagnóstico de la FeNO en asma grave es de 20 ppb (a diferencia del criterio de > 40 ppb como complemento diagnóstico en asma leve-moderada), por la imposibilidad de retirar el efecto de los CSI (A) o CSO en estos pacientes. En adultos con sospecha de asma grave se puede indicar recuento de eosinófilos en esputo (umbral diagnóstico de 2 %), aunque el procedimiento tiene dificultad técnica y poca estandarización, por lo que en MIA se sugiere solo cuando se disponga de personal altamente entrenado y asma relativamente estable.

Los niveles de IgE sérica total tienen poca correlación con la gravedad del asma y si bien un valor alto para la edad apoya la posibilidad de que se trate de un patrón atópico y es un indicador de utilidad para dosificar omalizumab, por sí solo constituye un biomarcador muy limitado para establecer asma grave.

La periostina sérica, una proteína de matriz celular inducida por IL-13, es un parámetro potencialmente indicador de inflamación tipo 2, pero ha mostrado resultados inconsistentes. Actualmente se usa solo para fines de investigación en adultos y no se tiene experiencia de su uso en México, por lo que en MIA se sugiere no considerarlo como biomarcador de asma grave en el momento actual.

Pregunta clínica

24

Para la definición clínica de asma grave, ¿qué parámetros son de importancia?



Recomendación

Sugerimos que para la definición clínica de asma grave se tomen en cuenta los siguientes parámetros:

- Dependencia de dosis altas de CSI o CE sistémicos para mantener el control.
- Nivel de control del asma según el cuestionario ACT (< 20 no es buen control).
- Frecuencia de exacerbaciones graves (el último año ≥ 2 ciclos cortos de CE sistémico (3 o más días) o ≥ 1 hospitalizaciones).
- $VEF_1 < 80$ % *prebroncodilatador.

Evidencia D, recomendación por expertos.

Como punto de buena práctica sugerimos, además, agregar una valoración de la calidad de vida: miniAQLQ.

Delphi: mediana 9, rango intercuartil 2, consenso > 7: 100 %



Justificación

Como ya se comentó en el apartado 7.5, el parámetro clave para la definición del asma grave es la dependencia de corticosteroides: el uso de CSI a dosis altas o hasta corticosteroides sistémicos debe ser necesario por lo menos durante seis meses para mantener el control de la enfermedad para poder hablar de asma grave. Para la valoración clínica de control en pacientes con asma existen diversos parámetros. El ACQ es un cuestionario completo de preguntas acerca de la sintomatología del paciente con asma y del resultado de la espirometría. En caso de contar con espirometro, deberá considerarse realizar el estudio. Sin embargo, para nuestro país por el aún limitado acceso a la espirometría en diversos lugares, es más práctico el uso del ACT y el ACT pediátrico, que solo contienen preguntas de sintomatología (anexos 4 y 5). La frecuencia de las exacerbaciones graves y la reducción de la función pulmonar también son parámetros de suma utilidad para el diagnóstico operacional del asma grave.

*En el contexto de la obstrucción se define por una relación VEF_1/CVF menor al límite inferior a la normalidad (LIN).

Pregunta clínica

25

En pacientes de diferentes grupos de edad con asma grave, ¿son adecuados algunos marcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o esputo, FeNO, IgE, periostina), en caso de estar disponibles, para orientar el inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales (paso 5)?



Recomendación

Se recomienda el uso de algunos marcadores de inflamación tipo 2 (IgE sérica total, eosinófilos en sangre o esputo y FeNO) en el asma grave para orientar el tratamiento con anticuerpos monoclonales (en paso 5). Sugerimos no usar periostina como biomarcador de rutina para orientar el tratamiento en asma grave.

Delphi: mediana 9, rango intercuartilar 1.25, consenso > 7: 90 %



Justificación

Los biomarcadores de inflamación tipo 2 (cuadro 11) pueden ayudar a orientar el tratamiento en asma grave cuando se desee iniciar manejo con biológicos (anticuerpos monoclonales). Los niveles séricos de IgE total (variación entre 30 a 1300 UI/mL, según la edad) son de utilidad para dosificar el omalizumab, pero no son capaces de predecir adecuadamente el grado de respuesta del paciente. Un conteo de eosinófilos séricos con rangos variables (150-300/mL, según la fuente) se ha considerado un parámetro predictor de respuesta a terapia anti-IL-4/IL-13 y anti-IL5/5R. Sin embargo, la evidencia de la eosinofilia sérica como parámetro de respuesta al tratamiento ha tenido resultados contradictorios en algunos estudios. Los eosinófilos en esputo de 2 % predicen una respuesta adecuada al tratamiento con CSI, anti-IL-5, y anti-IL-4/IL-13, pero solo deben realizarse en centros especializados. A diferencia del asma leve-moderada, en asma grave la utilidad de FeNO para predecir la respuesta a CSI es limitada, pero se ha relacionado como predictor de respuesta para omalizumab, anti-IL-5 y IL-5R con un punto de corte de 20 ppb (≥ 25 ppb para dupilumab).

La determinación de periostina se ha sugerido como parámetro para predecir la respuesta con lebrikizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-13 humano, aunque con resultados inconsistentes y sin experiencia de su uso en México.

Punto de buena práctica: la decisión de usar anticuerpos monoclonales en un paciente con asma no debe ser tomada solo con base en los resultados de biomarcadores, ya que se requiere una valoración integral basada en criterios clínicos.

Punto de buena práctica: existen pocos biomarcadores para asma no eosinofílica y aunque los neutrófilos séricos y el YKL-40 podrían elevarse en algunos de estos fenotipos, su utilidad es controvertida y su aplicación práctica es aún muy limitada.

Punto de buena práctica: el uso e interpretación de biomarcadores de inflamación tipo 2 en asma grave siempre debe hacerse en centros terciarios de referencia especializados en asma. La decisión de uso de estos biomarcadores debe hacerse de acuerdo con el cuadro clínico, la sospecha diagnóstica y la disponibilidad del biomarcador.

Pregunta clínica

26

¿Se debe usar un antagonista muscarínico inhalado de acción prolongada (LAMA) en pacientes ≥ 6 años de edad con asma en el paso 5?**Recomendación**

Para pacientes ≥ 6 años de edad con asma descontrolada, a partir del paso 4 recomendamos agregar tiotropio para mejorar la función pulmonar y reducir la pérdida de control. En adultos, además, puede aumentar el tiempo hasta la primera crisis asmática (adulto: calidad de evidencia moderada, grado de recomendación fuerte; niño: calidad de evidencia baja, grado de recomendación fuerte).

Delphi: mediana 8, rango intercuartil 1.25, consenso > 7 : 90 %

**Justificación**

Siguiendo los lineamientos de las guías de referencia y la evidencia expresada en ellas, recomendamos para México agregar tiotropio a partir del paso 4 (CSI dosis media más otro controlador) si existe descontrol, poniendo alta importancia en la reducción de exacerbaciones y el mejor control de los síntomas. Conscientes de que al agregar un tercer controlador aumenta el costo mensual del tratamiento del asma, consideramos que reducir la frecuencia de las crisis asmáticas a lo largo conlleva un balance positivo en el costo-beneficio. Además, tiotropio tiene un perfil de seguridad favorable tanto en niños como en adultos, conforme evidencia extrapolada de estudios realizados en pacientes con asma moderada.

Pregunta clínica

27

En pacientes con asma grave, ¿se debe usar algún macrólido (azitromicina o claritromicina) para reducir la frecuencia de las exacerbaciones?**Recomendación**

En adultos con asma grave, paso 5, descontrolados sugerimos una prueba terapéutica con dosis baja de azitromicina o claritromicina por meses, para reducir la frecuencia de las exacerbaciones (calidad de evidencia baja, recomendación débil).

En niños y adolescentes (12-17 años) con asma grave sugerimos que no se usen azitromicina o claritromicina para reducir la frecuencia de las exacerbaciones (calidad de evidencia baja, recomendación condicional).

Delphi: mediana 8, rango intercuartil 2.25, consenso > 7 : 80 %

**Justificación**

Por su efecto inmunomodulador y antibacteriano, un estudio mostró reducción de exacerbaciones en asma grave en adultos. El metaanálisis de la ERS/ATS concluyó que es igual de eficaz en asma eosinofílica y no eosinofílica. Sin embargo, tanto GINA como GEMA 4.4 solo aconsejan un macrólido para asma no-T2. Para niños y adolescentes se aconseja contra su uso, por falta de eficacia en un estudio y por el posible riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana. Al prescribirlo el médico tiene que tomar en cuenta que es un uso fuera de la indicación autorizada en México. Las dosis usadas fueron 250 a 500 mg de azitromicina tres veces por semana, durante 26 a 48 semanas; y 600 mg de claritromicina cada 12 horas por 8 a 16 semanas.

Punto de buena práctica: antes de iniciar azitromicina o claritromicina por tiempo prolongado se tiene que tomar un electrocardiograma para descartar alargamiento de QT (porque estos pacientes tendrán riesgo de presentar taquicardia ventricular). Asimismo, descartar infecciones por micobacterias (cultivo de expectoración) y clínicamente descartar la presencia de otitis media.

Punto de buena práctica: en mujeres en edad productiva se recomienda solo prescribir macrólidos en pacientes con métodos anticonceptivos aceptables, dado que el consumo de macrólidos durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de malformaciones.

Pregunta clínica

28

¿Debería usarse un anticuerpo monoclonal anti-IgE en pacientes con asma alérgica grave?



Recomendación

En pacientes ≥ 6 años de edad con asma alérgica grave, paso 5, controlados o no controlados, sugerimos agregar omalizumab al tratamiento de mantenimiento para reducir la frecuencia de las crisis asmáticas (nivel de evidencia A, recomendación condicional).

Delphi: mediana 8.5, rango intercuartilar 1.25, consenso > 7 : 100 %



Justificación

En asma alérgica moderada y grave se ha demostrado que omalizumab reduce la frecuencia de crisis asmáticas (exacerbaciones graves). Para esta indicación, la dosis se calcula según el peso y el nivel de IgE total en suero (mínimo 0.008 mg/kg/IgE [UI] cada 15 días o 0.016 mg cada 4 semanas). Un análisis retrospectivo sugiere que pacientes > 12 años de edad con asma alérgica grave y con eosinófilos $\geq 260/\mu\text{L}$ o FeNO ≥ 19.5 ppb pueden tener mayor probabilidad de beneficio con el tratamiento anti-IgE (calidad de evidencia baja, recomendación condicional), sin embargo estas recomendaciones se debe interpretar con cautela ya que no se han evaluado prospectivamente, y algunos pacientes con asma alérgica y valores debajo de estos niveles de corte también pueden presentar beneficio con el tratamiento anti-IgE.

Pregunta clínica

29

¿Debería usarse un anticuerpo monoclonal anti-IL5 en pacientes con asma grave?



Recomendación

En asma grave eosinofílica (eosinófilos en sangre periférica $\geq 150/\mu\text{L}$) y asma dependiente de CSO, al manejo de mantenimiento sugerimos agregar mepolizumab en pacientes ≥ 12 años y cualquier de los tratamientos anti-IL5 (anticuerpos contra IL-5 o contra su receptor) en pacientes ≥ 18 años, para reducir la frecuencia de las crisis asmáticas y la necesidad de CSO de mantenimiento (calidad de evidencia moderada, recomendación condicional).

Delphi: mediana 8, rango intercuartilar 1.25, consenso > 7 : 90 %



Justificación

IL-5 estimula la producción de eosinófilos a nivel de la médula ósea y su supervivencia. En pacientes con asma eosinofílica grave descontrolados se ha demostrado que los biológicos anti-IL-5 (en México, mepolizumab) y anticadena alfa del receptor de IL-5 (IL-5R α ; en México, benralizumab) reducen la frecuencia de las crisis asmáticas y en pacientes con asma corticodependiente reducen la dosis del CSO de mantenimiento. Algunas investigaciones mostraron mejoría en función pulmonar y síntomas de asma, aunque un estudio grande con mepolizumab en adolescentes y adultos no logró mostrar mejoría en los síntomas ni en la calidad de vida.

Para la prescripción de mepolizumab en México, el punto de corte es ≥ 150 eosinófilos/ μL y para benralizumab, 300/ μL . Sin embargo, los expertos de la ERS/ATS señalan que se debe considerar que el número de eosinófilos en sangre periférica solo puede guiar parcialmente en la selección del biológico, dado que también se ha demostrado eficacia de los biológicos en pacientes con niveles de eosinófilos más bajos. Además, la cuenta de eosinófilos en sangre periférica es un parámetro muy variable, ya que se reduce fácil y rápidamente con CSO o con dosis altas de CSI. Así, parece que la eficacia de los anti-IL-5 también depende de la frecuencia de las exacerbaciones antes del inicio del biológico: mayor frecuencia de crisis, mayor eficacia. Para benralizumab hay datos para adolescentes con asma grave y para mepolizumab, para niños a partir de 6 años, pero en ambos casos aún son limitados. Ambos biológicos han mostrado seguridad y eficacia a largo plazo, después de cuatro y medio años y dos años de administración, respectivamente.^{169,170} La administración de mepolizumab es subcutánea cada cuatro semanas. La de benralizumab son tres aplicaciones cada cuatro, después cada ocho semanas.

Mepolizumab y benralizumab también han mostrado eficacia en pacientes con poliposis nasal.

Punto de buena práctica: al no obtener mejoría con uno de los dos después de cuatro meses, se puede considerar cambiar por el otro, después de reconfirmar que se trata de asma grave (pregunta 32).

Pregunta clínica

30

¿Debería usarse un anti-IL-4R α monoclonal en pacientes con asma grave eosinofílica?**Recomendación**

En pacientes ≥ 12 años de edad con asma grave con inflamación de tipo 2, caracterizada por un elevado recuento de eosinófilos en sangre periférica ($\geq 150/\mu\text{L}$) o FeNO elevada (≥ 25 ppb) y en pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales —independientemente de la cuenta eosinofílica o de la FeNO— sugerimos agregar anti-IL-4R α (dupilumab) al manejo de mantenimiento para reducir la frecuencia de las crisis asmáticas y la necesidad de corticosteroides orales de mantenimiento (calidad de evidencia moderada, recomendación condicional; para adolescentes, calidad de evidencia baja).

Delphi: mediana 8, rango intercuartil 2, consenso > 7 : 100 %

**Justificación**

Dupilumab reduce la frecuencia de exacerbaciones graves de asma (crisis) en pacientes con asma grave con inflamación tipo 2. Además, ha mostrado potencial para reducir la dosis de CSO de mantenimiento. También ha demostrado mejoría en los síntomas de asma (ACT o ACQ), la función pulmonar y calidad de vida, aunque estos cambios fueron leves. Para la prescripción de dupilumab en México el punto de corte es ≥ 150 eosinófilos/ μL o FeNO ≥ 25 ppb. Su efectividad es mejor con mayor cuenta de eosinófilos y mayor FeNO; sin embargo, también se ha demostrado eficacia del biológico en pacientes con niveles de eosinófilos más bajos. Por el momento, la recomendación para adolescentes es débil, porque la evidencia aún es escasa. Dupilumab está autorizado en México para pacientes ≥ 12 años; también está indicado para dermatitis atópica moderada-grave y puede ser que mejore la rinosinusitis crónica con pólipos.

Punto de buena práctica: al no obtener ninguna mejoría después de cuatro meses, se puede considerar cambiar por otro biológico (anti-IgE o algún anti-IL-5), después de reconfirmar que se trata de asma grave (pregunta clínica 32).

Pregunta clínica

31

En pacientes con asma grave, ¿son adecuados algunos marcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o esputo, FeNO, IgE, periostina), cuando estén disponibles, para monitorear el tratamiento con anticuerpos monoclonales (en paso 5)?**Recomendación**

Se sugiere condicionalmente el uso de algunos marcadores de inflamación tipo 2 (eosinófilos en sangre o esputo, FeNo e IgE) en el asma grave para monitorear el tratamiento con algunos anticuerpos mononucleares (en paso 5 de tratamiento).

Delphi: mediana 8, rango intercuartil 1, consenso > 7 : 100 %

**Justificación**

A diferencia de la decisión de iniciar terapia con anticuerpos monoclonales en el asma grave (particularmente las variantes eosinofílicas, alérgicas o no), en la cual los biomarcadores de inflamación tipo 2 revisten importancia mayor, una vez que se ha establecido el agente biológico para fines de monitoreo del tratamiento, aunque la evidencia es escasa y usualmente no concluyente. Por ejemplo, la IgE sérica total, útil para decidir usar omalizumab en niños y adultos, no tiene capacidad de predecir respuesta a este, por lo que no se sugiere como herramienta rutinaria de monitoreo. Las guías ATS/ERS 2019 sugieren utilizar la medición de eosinófilos en sangre o en esputo para el monitoreo de agentes biológicos en el caso de asma grave (no señalan nivel de evidencia). En complemento con lo anterior, los resultados de un ensayo clínico controlado sugieren que en pacientes con 12 meses o más de tratamiento con anti-IL-5 (mepolizumab, 100 mg/dosis), la persistencia de inflamación eosinofílica no controlada (eosinófilos en sangre $> 300/\mu\text{L}$ o en esputo $> 3\%$) puede servir de pauta para agregar al manejo un agente anti-IL-5R α (reslizumab), ya que esta estrategia se asoció con mejoría en los síntomas y redujo el conteo de eosinófilos (Manali Mukherjee, 2018).

Punto de buena práctica: En MIA se sugiere el uso de IgE y FeNO para el monitoreo de pacientes con asma grave tratados con anti-IL-4/13 (dupilumab, 200 o 300 mg cada dos semanas). En un ensayo clínico con pacientes de estas características se observó una reducción de la IgE sérica total a partir de las 12 semanas de inicio del tratamiento y de FeNO a niveles de alrededor de 16 ppb a partir de la segunda a cuarta semana de manejo, que se sostuvieron durante la duración del tratamiento (un año). Sin embargo, aún no se reporta cómo esta reducción en IgE o FeNO se correlaciona con la mejoría clínica.

Punto de buena práctica: aun cuando puede tener utilidad como parámetro para decidir iniciar anti-IL-13 (lebrikizumab), el grupo MIA no recomienda el uso de periostina como parte del seguimiento, ya que la información al respecto en ensayos clínicos ha sido no concluyente.

Pregunta clínica

32

¿Cuál es el tiempo mínimo de uso para definir falla de respuesta a un agente biológico?



Recomendación

Sugerimos como tiempo mínimo de uso para definir falla de respuesta a un biológico cuatro meses para todos los agentes biológicos actualmente disponibles en México. En caso de que se haya observado una respuesta regular se puede seguir con el agente biológico hasta cumplir 12 meses para evaluar su eficacia plena (opinión de expertos).

Delphi: mediana 9, rango intercuartil 1, consenso > 7: 100 %



Justificación

Aunque el efecto pleno de un agente biológico puede tardar 12 meses en manifestarse bien, la mayoría de los pacientes demuestran mejoría en función pulmonar, síntomas, calidad de vida y reducción de biomarcadores según el caso, aunado a ausencia o reducción de crisis asmáticas y uso de CSO a los cuatro meses. Además, para omalizumab se necesita una reducción del IgE libre de 99 %, lo que en general se logra a los cuatro a seis meses de tratamiento.¹⁶⁸ Si la respuesta no es completa, pero existe duda favorable de eficacia, se puede decidir extender el uso del biológico por máximo 12 meses antes de decidir cambiar. Si no se observa mejoría, será aconsejable cambiar a otro tipo de agente biológico contra inflamación T2.

Anexo 1. Graduación de la evidencia en las diferentes guías de referencia

Niveles de evidencia BTS/SIGN	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos o series de casos
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación BTS/SIGN

Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia en la que está basada la recomendación. Esto no afecta la importancia clínica de la recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía
	o
	Un cuerpo de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+, directamente aplicable a la población diana de la guía y que en general demuestran consistencia en sus resultados
B	Un cuerpo de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que, en general, demuestran consistencia en sus resultados
	o
	Evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que en general demuestran consistencia en sus resultados
	o
	Evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4
	o
	Evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+
Puntos de buena práctica	
✓	Recomendaciones de buena práctica basadas en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía

Clasificación de la calidad de la evidencia GINA y GEMA		
Nivel evidencia	Fuente de la evidencia	Definición
A	Estudios controlados con asignación al azar (ECA) y metaanálisis. Una rica colección de datos	RS de ECA, con o sin MA; y ECA con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.
B	ECA y metaanálisis. Colección limitada de datos	RS de ECA con o sin MA; y ECA con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes
C	Ensayos no controlados o estudios observacionales	Evidencia proviene de resultados de ensayos no controlados o sin asignación al azar o de estudios observacionales.

RS = revisiones sistemáticas, ECA = estudios controlados aleatorizados, MA = metaanálisis.

Anexo 2. Ligas a las tablas fuente 1 para MIA 2021. Evidencia y recomendaciones de las guías de referencia

Sección I: tratamiento de rescate y mantenimiento pasos 1-3



Preguntas clínicas clave, tablas 1, rescate
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.23684.24962>



Preguntas clínicas clave, tablas 1, mantenimiento
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.22717.59364>

Sección II: biomarcadores



Preguntas clínicas clave, tablas 1, evidencia en las guías de referencia
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.31705.85601>

Sección III: asma grave



Preguntas clínicas clave 1-9, tablas 1, evidencia en las guías de referencia
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.19804.51846>

Anexo 3. Ligas a las tablas fuente 2 para MIA 2021. Fusión de evidencia y recomendaciones de las guías de referencia y recomendaciones para México

Sección I: tratamiento de rescate y mantenimiento pasos 1-3



Preguntas clínicas clave, tablas 2, evidencia y recomendaciones fusionadas
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.11940.19849>

Sección II: biomarcadores



Preguntas clínicas clave, tablas 2, evidencia y recomendaciones fusionadas
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.19961.80480>

Sección III: asma grave



Preguntas clínicas clave 1-6, tablas 2, evidencia y recomendaciones fusionadas
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.15846.14403>



Preguntas clínicas clave 7-9, tablas 2, evidencia y recomendaciones fusionadas
<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.34904.01285>

Anexo 4. Prueba de Control del Asma (ACT). Adulto

Nombre del paciente:

Fecha:

ID# de paciente:

Su doctor de cuidado primario:

Asthma Control Test™ –ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- ▶ Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- ▶ Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.¹
- ▶ Convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.²

PACIENTES:

1. Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
2. Sumen sus respuestas y escriban el puntaje total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
3. Hablen con su doctor sobre sus resultados.

1. En las últimas **4 semanas**, ¿cuánto tiempo le ha impedido su **asma** hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5
---------	---	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------	---	-------	---

PUNTAJE

2. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 6 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
-----------------------	---	----------------	---	---------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

3. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia sus síntomas del **asma** (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más noches por semana	1	De 2 a 3 noches por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5
---------------------------	---	----------------------------	---	--------------------	---	-----------------	---	-------	---

4. Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5
----------------------	---	--------------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	-------	---

5. ¿Cómo evaluaría el control de su **asma** durante las **últimas 4 semanas**?

No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5
---------------------------	---	----------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------------------	---

TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control. Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.

La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.

La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 12 años de edad en adelante.

Referencias: 1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU, Institutos Nacionales de la Salud, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007)*. Ítem de NIH No. 08-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. Consultado el 10 de septiembre de 2007. 2. Nathan RA y otros. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.



Anexo 5. Prueba de Control del Asma (ACT). Niño

El cuestionario del control de asma en niños (c-ACT) se divide en dos partes, en las que se evalúa el control del asma durante las últimas cuatro semanas. La primera parte, basada en cuatro preguntas, es contestada por el niño, quien indica su percepción acerca del control del asma. La segunda parte debe ser llenada por el padre o tutor. La suma de los puntos de las dos partes puede ir de 0 (peor control) a 27 (control óptimo). Las puntuaciones ≤ 19 podrían indicar control subóptimo del asma.

					Puntuación		
1. ¿Cómo te sientes del asma hoy?	0  Muy mal	1  Mal	2  Bien	3  Muy bien	<input type="text"/>		
2. ¿Cuánto problema te da el asma cuando corres, haces ejercicios o juegas algún deporte?	0  Me da mucho problema, no puedo hacer lo que quiero	1  Me da problema y no me gusta	2  Me da un poco de problema, pero no me importa	3  No me da problema	<input type="text"/>		
3. ¿Toses debido al asma?	0  Sí, todo el tiempo	1  Sí, la mayor parte del tiempo	2  Sí, a veces	3  No, nunca	<input type="text"/>		
4. ¿Te despiertas de noche debido al asma?	0  Sí, todo el tiempo	1  Sí, la mayor parte del tiempo	2  Sí, a veces	3  No, nunca	<input type="text"/>		
Preguntas contestadas por padres/cuidadores							
5. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño síntomas de asma durante el día?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>
6. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño sibilancias durante el día debido al asma?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>
7. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes se despertó el niño de noche debido al asma?	5 Ninguno	4 1-3 días/mes	3 4-10 días/mes	2 11-18 días/mes	1 19-24 días/mes	0 Todos los días	<input type="text"/>

Cuestionario adaptado de la versión en línea disponible en <http://www.asthmacontroltest.com>, con autorización de la doctora Elizabeth Juniper, enero de 2017. Validado en español por Pérez-Yarza, Castro-Rodríguez JA, Villa-Asensi JR, Garde-Garde J, Hidalgo-Bermejo FJ, en representación del Grupo VESCAI. Validación de la versión en español de la prueba de control del asma infantil (ACT) para su uso en España. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(2):94-103. La adaptación gráfica para su versión impresa en esta guía es de GUIMA 2017.

Anexo 6. MiniPAQLQ y miniAQLQ

Resumen de recomendaciones para administración e interpretación del minicuestionario de calidad de vida en pacientes pediátricos con asma (miniPAQLQ) y el minicuestionario de calidad de vida para pacientes con asma (miniAQLQ).

- Los cuestionarios miniAQLQ y miniPAQLQ en español* se incluyen en MIA previa autorización por escrito de sus autores. Estos cuestionarios son propiedad intelectual registrada y no pueden alterarse, venderse, traducirse o adaptarse por ningún medio (por ejemplo, web, dispositivos electrónicos personales, teléfono, etcétera), sin la autorización de la profesora Elizabeth Juniper. Más información en <https://www.qoltech.co.uk/index.htm>
- Los cuestionarios miniAQLQ y miniPAQLQ se han desarrollado para evaluar de forma práctica la calidad de vida relacionada con asma y han probado ser herramientas reproducibles (la re-aplicación en sujetos estables mide la calidad de vida en pacientes con asma), válidas (en realidad mide calidad de vida en pacientes con asma) y que responden al cambio (capaz de detectar cambios importantes en la calidad de vida).^{168,169}
- El miniPAQLQ ha sido validado para evaluar calidad de vida específicamente en pacientes con asma de 7 a 17 años. El miniAQLQ de recomienda para pacientes con asma de 17 a 70 años de edad, y las versiones que se incluyen en este documento deben ser respondidas por los pacientes (autoadministradas).
- Las preguntas deben ser leídas tal cual vienen en el cuestionario. Alterar la redacción puede afectar la validez del resultado. No se debe “ayudar” al paciente a elegir una respuesta. No hay límite de tiempo para responderlo.
- Si el paciente tiene dudas o busca aprobación, se sugiere aclararle que no hay respuestas “buenas” ni “malas”, y que lo que elijan estará bien. Nunca se debe intentar parafrasear la pregunta para explicársela al paciente. No se debe cuestionar las respuestas del paciente.
- Las 13 preguntas del miniPAQLQ están divididas en tres áreas o “dominios” (síntomas [6 preguntas], función emocional [4 preguntas] y limitación de la actividad [3 preguntas]), y las 15 preguntas del miniAQLQ se dividen en cuatro dominios (síntomas [5 preguntas], limitación para hacer las actividades [4 preguntas], funcionamiento emocional [3 preguntas] y estímulos ambientales [3 preguntas]). Para cada pregunta se usa una escala de Likert de 1 a 7 puntos, en donde 1 representa el mayor deterioro posible y 7 representa el menor, con 2, 3, 4, 5 y 6 constituyendo el rango de posibilidades en medio. El paciente solo debe elegir una opción por pregunta.
- El cuestionario se interpreta obteniendo el promedio del puntaje, esto es, al sumar los puntos de todas las respuestas y dividirlos entre el número de preguntas (de tal manera que su resultado varíe entre 1 y 7). El mismo procedimiento puede aplicarse para cada dominio del cuestionario con base en el siguiente guía:
 - MiniPAQLQ: síntomas (preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 6), función emocional (preguntas 7, 8, 9, 10) y limitación de la actividad (preguntas 11, 12, y 13)
 - MiniAQLQ: síntomas (preguntas 1, 4, 6, 8, 10), limitación para hacer las actividades (preguntas 12, 13, 14, 15), funcionamiento emocional (preguntas 3, 5, 9) y estímulos ambientales (preguntas 2, 7, 11).
- Una manera simple de interpretar el cuestionario para fines clínicos (tanto para el promedio del puntaje general como para cada dominio) es que el mejor puntaje (7) representa que no hay afectación y 1 representa la mayor afectación; un puntaje de 4.0, siendo el valor medio, indica un grado moderado de afectación.
- Para fines de seguimiento de la calidad de vida o como respuesta a una intervención, la mínima cantidad de cambio que es importante para el paciente (“diferencia mínima importante”) se ha establecido en 0.5 respecto al promedio de puntaje general y/o por cada dominio, para ambos cuestionarios.

*En MIA se han incluido las versiones de los cuestionarios para Estados Unidos (mini-AQLQ) y Guatemala (mini-AQLQ), por ser versiones validadas en idioma español por el grupo de trabajo que los desarrolló.

Tomado de

Juniper EF, Cox FM, Ferrie PJ. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ). *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:A350.

Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res.* 1996;5(1):35-46.

MINICUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA (MiniPAQLQ)
(SPANISH VERSION FOR GUATEMALA)
AUTO-ADMINISTRABLE

IDENTIFICACIÓN
DEL PACIENTE: _____

FECHA: _____

Página 2 de 2

Por favor contesta todas las preguntas haciendo un círculo en el número que mejor describe cómo te sentiste la semana pasada por tu asma.

¿QUÉ TANTO TE AFECTÓ LA SEMANA PASADA...

	Extrema- damente	Muchísimo	Mucho	Algo	Un poco	Casi nada	Nada
1. TOSER?	1	2	3	4	5	6	7
2. EL SILBIDO O CHIFLIDO EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7
3. LA PRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿QUÉ TAN SEGUIDO EN LA SEMANA PASADA...

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	Muy seguido	Algunas veces	De vez en cuando	Casi nunca	Nunca
4. te sentiste SIN AIRE por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
5. te sentiste CANSADO/A por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
6. tuviste problemas para DORMIR EN LA NOCHE por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
7. te sentiste TRISTE Y MAL por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
8. te sentiste ASUSTADO/A O INTRANQUILO/A (PREOCUPADO/A) por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. te PUSISTE DE MAL HUMOR (que todo te cae mal) por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7
10. te sentiste DIFERENTE O QUE NO TE TOMABAN EN CUENTA por tu asma?	1	2	3	4	5	6	7

MINICUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA (MiniPAQLQ)
(SPANISH VERSION FOR GUATEMALA)
AUTO-ADMINISTRABLE

IDENTIFICACIÓN
DEL PACIENTE: _____

FECHA: _____

Página 3 de 2

¿QUÉ TANTO TE **AFECTÓ** LA SEMANA PASADA...

	Extrema- damente	Muchísimo	Mucho	Algo	Un poco	Casi nada	Nada
11. hacer ACTIVIDADES FÍSICAS (como correr, nadar, hacer deporte, caminar de subida o subir gradas y andar en bicicleta)?	1	2	3	4	5	6	7
12. ESTAR CON ANIMALES (como jugar con mascotas y cuidarlas)?	1	2	3	4	5	6	7
13. hacer ACTIVIDADES CON AMIGOS Y CON LA FAMILIA (como jugar en el recreo y hacer cosas con tus amigos y con tu familia)?	1	2	3	4	5	6	7

CÓDIGO DE DOMINIO:

Síntomas: 1, 2, 3 4, 5, 6

Función emocional: 7, 8, 9, 10

Limitación de la actividad: 11, 12, 13

MINI CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA PARA PACIENTES CON ASMA (SPANISH VERSION FOR THE USA) PARA LLENAR UNO MISMO

IDENT. DEL/DE LA PACIENTE_____

FECHA_____

Página 1 de 2

Sírvase responder a **todas** las preguntas marcando con un círculo el número que mejor describa cómo se ha sentido usted durante las **últimas 2 semanas a causa del asma**.

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
1. ...ha sentido FALTA DE AIRE a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7
2. ...le ha molestado o ha tenido que evitar el POLVO en el ambiente?	1	2	3	4	5	6	7
3. ...se ha sentido FRUSTRADO/A a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7
4. ...le ha molestado la TOS?	1	2	3	4	5	6	7
5. ...ha tenido MIEDO DE NO TENER SU MEDICAMENTO PARA EL ASMA A LA MANO?	1	2	3	4	5	6	7
6. ...ha experimentado una sensación de OPRESIÓN O APRETAZÓN EN EL PECHO o DOLOR EN LA ESPALDA O EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7
7. ...le ha molestado el HUMO DE CIGARRILLO o ha tenido que evitarlo en el ambiente?	1	2	3	4	5	6	7
8. ...ha tenido DIFICULTAD PARA DORMIR BIEN como resultado del asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. ...se ha sentido PREOCUPADO/A PORQUE TIENE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7

MINI CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA PARA PACIENTES CON ASMA (SPANISH VERSION FOR THE USA) PARA LLENAR UNO MISMO

IDENT. DEL/DE LA PACIENTE _____

FECHA _____

Página 2 de 2

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
10. ...ha sentido un SILBIDO O CHIFLIDO en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. ...le ha molestado salir o ha tenido que evitar salir a la calle debido a la CONDICIÓN DEL TIEMPO O LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE?	1	2	3	4	5	6	7

¿QUÉ TANTO LO/LA HA LIMITADO EL ASMA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS PARA REALIZAR LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES?

	Totalmente	Muchísimo	Mucho	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
12. ACTIVIDADES DE MUCHO ESFUERZO (como andar de prisa, hacer ejercicios, subir corriendo por las escaleras, hacer deportes)	1	2	3	4	5	6	7
13. ACTIVIDADES DE ESFUERZO MODERADO (como caminar, hacer labores del hogar, trabajar en el jardín o el patio, ir de compras, subir caminando por las escaleras)	1	2	3	4	5	6	7
14. ACTIVIDADES SOCIALES (como conversar, jugar con animales domésticos o con niños, visitar a amigos o familiares)	1	2	3	4	5	6	7
15. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON EL TRABAJO (tareas que tiene que hacer en el trabajo *)	1	2	3	4	5	6	7

* Si no tiene empleo ni trabaja por cuenta propia, éstas deben ser tareas que tiene que hacer casi todos los días.

CLAVE DE LOS CAMPOS:

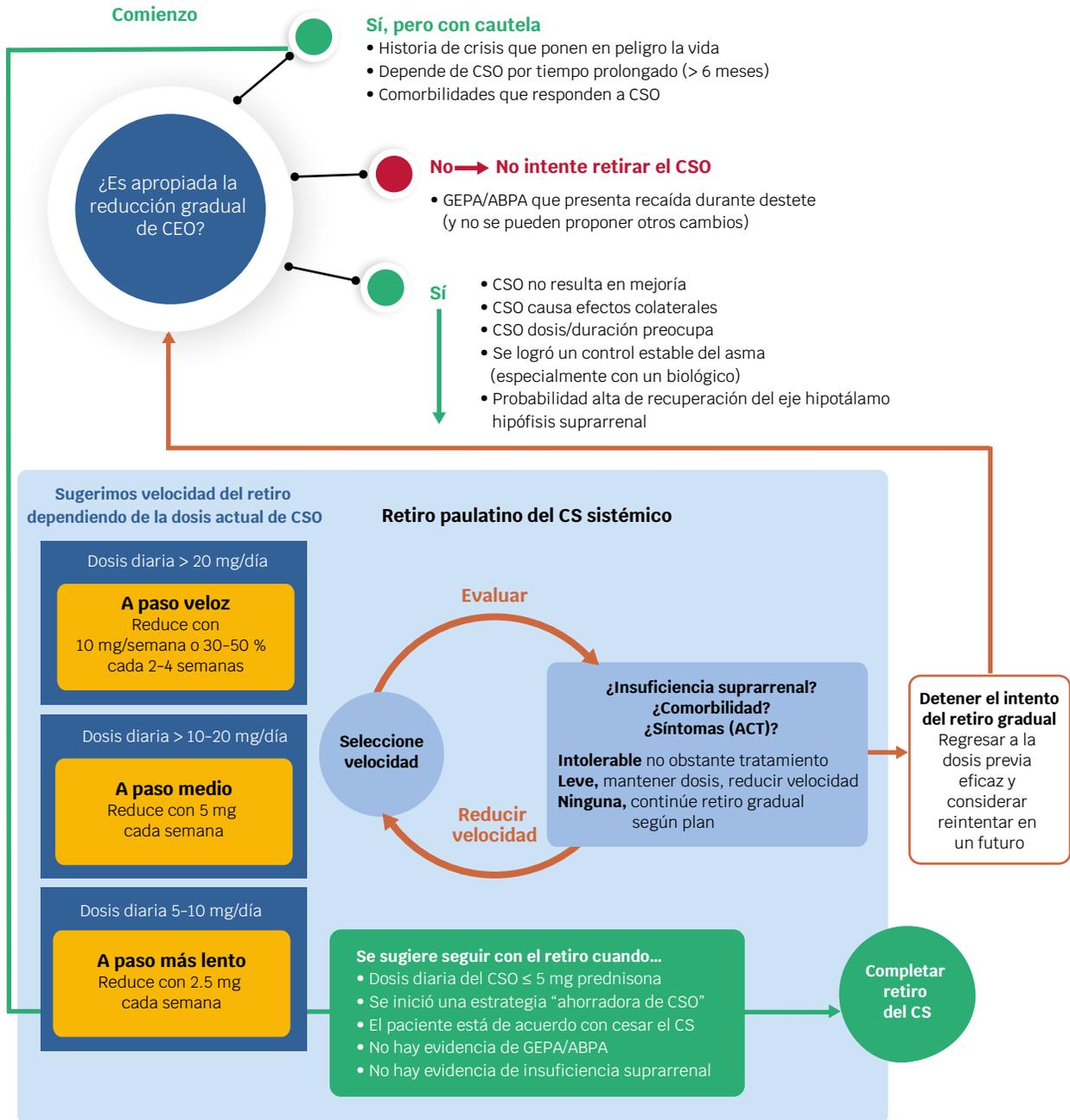
Síntomas: 1, 4, 6, 8, 10

Limitación para hacer las actividades: 12, 13, 14, 15

Funcionamiento emocional: 3, 5, 9

Estímulos ambientales: 2, 7, 11

Anexo 7. Algoritmo para reducción de CSO (destete) en pacientes con CSO de mantenimiento: consenso de expertos internacionales



La insuficiencia suprarrenal debe evaluarse regularmente utilizando cortisol matutino en ayunas. En caso de resultados dudosos, realice un seguimiento con una prueba (corta) de tetracosactida/cosintropina. El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal debe ser multidisciplinario, con la participación de un endocrinólogo. El cribado de comorbilidad debe incluir al menos lo siguiente: control glucémico, densidad ósea, presión arterial, cataratas y glaucoma, cambio de peso, puntuación de riesgo de fractura y estatura (niños). CSO = corticosteroide oral, CS = corticosteroide, GEPA = vasculitis granulomatosa eosinófila con poliangeítis, ABPA = aspergilosis broncopulmonar alérgica. Traducido y adaptado del original de Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma: a Delphi study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(7):871-881. Con permiso de los autores.

Anexo 8. Medicamentos del Catálogo Nacional de Insumos 2020 recomendados o sugeridos por MIA para el manejo del asma

Código	Medicamento	Primer nivel
Corticosteroides y cromoglicato de sodio inhalados		
010.000.2508.00	Beclometasona (dipropionato de), suspensión en aerosol. Cada Inhalación contiene dipropionato de beclometasona 250 µg. Envase con dispositivo inhalador para 200 dosis	
010.000.6150.00	Budesonida, aerosol para inhalación bucal. Cada gramo contiene budesonida 4.285 mg. Envase presurizado con 200 dosis de 200 µg cada una y dispositivo inhalador	
010.000.4336.00	Budesonida, cápsula. Cada cápsula contiene budesonida 3 mg. Envase con 30 cápsulas	
010.000.4334.00	Budesonida, polvo. Cada dosis contiene budesonida (micronizada) 100 µg. Envase con 200 dosis y dispositivo inhalador	
010.000.4333.01	Budesonida, suspensión para nebulizar. Cada envase contiene budesonida (micronizada) 0.500 mg. Envase con 20 envases con 2 mL	
010.000.4333.00	Budesonida, suspensión para nebulizar. Cada envase contiene budesonida (micronizada) 0.500 mg. Envase con 5 envases con 2 mL	
010.000.4337.00	Budesonida, suspensión para inhalación. Cada mL contiene budesonida 1.280 mg. Envase con frasco pulverizador con 6 mL (120 dosis de 64 µg cada una)	
010.000.4332.00	Budesonida, suspensión para nebulizar. Cada envase contiene budesonida (micronizada) 0.250 mg. Envase con 5 envases con 2 mL	
010.000.4332.01	Budesonida, suspensión para nebulizar. Cada envase contiene budesonida (micronizada) 0.250 mg. Envase con 20 envases con 2 mL	
010.000.0464.00	Cromoglicato de sodio, suspensión aerosol. Cada inhalador contiene cromoglicato disódico 560 mg. Envase con espaciador para 112 dosis de 5 mg	
010.000.0477.00	Dipropionato de beclometasona, suspensión en aerosol. Cada inhalación contiene dipropionato de beclometasona 50 µg. Envase con dispositivo inhalador para 200 dosis	
010.000.5646.00	Fluticasona, suspensión en aerosol nasal. Cada disparo proporciona furoato de fluticasona 27.5 µg. Envase con 120 disparos	
010.000.0440.00	Fluticasona, suspensión en aerosol. Cada dosis contiene propionato de fluticasona 50 µg. Envase con un frasco presurizado para 60 dosis	
010.000.0450.00	Fluticasona, suspensión en aerosol. Cada dosis contiene propionato de fluticasona 50 µg. Envase con un frasco presurizado para 120 dosis	
010.000.4141.00	Mometasona, suspensión para inhalación. Cada 100 mL contiene furoato de mometasona monohidratada equivalente a 0.050 g de furoato de mometasona anhidra. Envase nebulizador con 18 mL y válvula dosificadora (140 nebulizaciones de 50 µg cada una)	
Corticosteroide más LABA inhalado		
010.000.6157.00	Beclometasona-formoterol, aerosol para inhalación bucal. Cada gramo contiene dipropionato de beclometasona 1.724 mg y fumarato de formoterol dihidratado 0.103 mg. Envase con dispositivo inhalador con 120 dosis (100 µg de beclometasona y 6 µg de formoterol/dosis)	
010.000.0446.00	Budesonida-formoterol, polvo. Cada gramo contiene budesonida 180 mg y fumarato de formoterol dihidratado 5 mg. Envase con frasco inhalador dosificador con 60 dosis con 160 µg/4.5 µg cada una	
010.000.0445.00	Budesonida-formoterol, polvo. Cada gramo contiene budesonida 90 mg y fumarato de formoterol dihidratado 5 mg. Envase con frasco inhalador dosificador con 60 dosis con 80 µg/4.5 µg cada una	
010.000.5980.00	Fluticasona-vilanterol, polvo para inhalación. Cada dosis contiene furoato de fluticasona 100 µg y vilanterol trifrenatato equivalente a 25 µg de vilanterol. Envase con dispositivo inhalador con 30 dosis	

010.000.0447.00	Salmeterol-fluticasona, polvo. Cada dosis contiene xinafoato de salmeterol equivalente a 50 µg de salmeterol y propionato de fluticasona 500 µg. Envase con dispositivo inhalador para 60 dosis
010.000.0442.00	Salmeterol-fluticasona, polvo. Cada dosis contiene xinafoato de salmeterol equivalente a 50 µg de salmeterol y propionato de fluticasona 100 µg. Envase con dispositivo inhalador para 60 dosis
010.000.0443.00	Salmeterol-fluticasona, suspensión en aerosol. Cada dosis contiene xinafoato de salmeterol equivalente a 25 µg de salmeterol y propionato de fluticasona 50 µg. Envase con dispositivo inhalador para 120 dosis
Triple terapia	
010.000.6223.00	Beclometasona-formoterol-glicopirronio, aerosol. Cada dosis de solución presurizada para inhalación contiene dipropionato de beclometasona anhidro 100 µg, fumarato de formoterol dihidratado extrafino 6 µg y bromuro de glicopirronio 12.5 µg. Caja de cartón con frasco y dispositivo inhalador con contador de dosis con 120 dosis (100 µg/6 µg/12.5 µg)
Anticolinérgico de acción prolongada	
010.000.2263.00	Tiotropio (bromuro de), cápsula. Cada cápsula contiene bromuro de tiotropio monohidratado equivalente a 18 µg de tiotropio. Envase con 30 cápsulas (repuesto)
Broncodilatador acción corta, aerosol y nebulizado	
010.000.2188.00	Ipratropio-salbutamol, solución. Cada ampollita contiene bromuro de ipratropio monohidratado equivalente a 0.500 mg de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol equivalente a 2.500 mg de salbutamol. Envase con 10 ampollitas de 2.5 mL
010.000.2190.01	Ipratropio-salbutamol, solución para inhalación. Cada disparo proporciona bromuro de ipratropio monohidratado equivalente a 20 µg de bromuro de ipratropio y sulfato de salbutamol equivalente a 100 µg de salbutamol. Envase con 120 disparos (120 dosis)
010.000.2190.00	Ipratropio-salbutamol, suspensión en aerosol. Cada g contiene bromuro de ipratropio monohidratado equivalente a 0.286 mg de ipratropio y sulfato de salbutamol equivalente a 1.423 mg de salbutamol. Envase con un frasco presurizado con 14 g sin espaciador
010.000.2187.00	Ipratropio, solución. Cada 100 mL contienen bromuro de ipratropio monohidratado equivalente a 25 mg de bromuro de ipratropio. Envase con frasco ampolla con 20 mL
010.000.2162.00	Ipratropio, suspensión en aerosol. Cada g contiene bromuro de ipratropio 0.286 mg (20 µg por nebulización). Envase con 15 mL (21.0 g) como aerosol
010.000.2162.01	Ipratropio, suspensión en aerosol. Cada g contiene bromuro de ipratropio 0.374 mg (20 µg por nebulización). Envase con 10 mL (11.22 g) como aerosol
010.000.0439.00	Salbutamol, solución para nebulizador. Cada 100 mL contienen sulfato de salbutamol 0.5 g. Envase con 10 mL
010.000.0429.00	Salbutamol, suspensión en aerosol. Cada inhalador contiene salbutamol 20 mg o sulfato de salbutamol equivalente a 20 mg de salbutamol. Envase con inhalador con 200 dosis de 100 µg
010.000.0441.00	Salmeterol, suspensión en aerosol. Cada gramo contiene xinafoato de salmeterol equivalente a 0.330 mg de salmeterol. Envase con inhalador con 12 g para 120 dosis de 25 µg
010.000.0438.00	Terbutalina, polvo. Cada dosis contiene sulfato de terbutalina 0.5 mg. Envase con inhalador para 200 dosis
010.000.0432.00	Terbutalina, solución inyectable. Cada mL contiene sulfato de terbutalina 0.25 mg. Envase con 3 ampollitas
Medicación de mantenimiento o rescate vía oral	
010.000.4329.00	Montelukast, comprimido masticable. Cada comprimido contiene montelukast sódico equivalente a 5 mg de montelukast. Envase con 30 comprimidos
010.000.4330.00	Montelukast, comprimido recubierto. Cada comprimido contiene montelukast sódico equivalente a 10 mg de montelukast. Envase con 30 comprimidos

010.000.4335.00	Montelukast, granulado. Cada sobre contiene montelukast sódico equivalente a 4 mg de montelukast. Envase con 10 sobres
010.000.4335.01	Montelukast, granulado. Cada sobre contiene montelukast sódico equivalente a 4 mg de montelukast. Envase con 20 sobres
010.000.4335.02	Montelukast, granulado. Cada sobre contiene montelukast sódico equivalente a 4 mg de montelukast. Envase con 30 sobres
010.000.0431.00	Salbutamol, jarabe. Cada 5 mL contienen sulfato de salbutamol equivalente a 2 mg de salbutamol. Envase con 60 mL
010.000.0437.00	Teofilina, comprimido o tableta o cápsula de liberación prolongada. Cada comprimido o tableta o cápsula contiene teofilina anhidra 100 mg. Envase con 20 comprimidos o tabletas o cápsulas de liberación prolongada
010.000.5075.00	Teofilina, elixir. Cada 100 mL contienen teofilina anhidra 533 mg. Envase con 450 mL y dosificador
010.000.0433.00	Terbutalina, tableta. Cada tableta contiene sulfato de terbutalina 5 mg. Envase con 20 tabletas
Corticosteroides sistémicos	
010.000.2153.00	Betametasona (acetato de) y betametasona (fosfato disódico de), suspensión inyectable. Cada ampolla contiene acetato de betametasona equivalente a 2.71 mg de betametasona y fosfato sódico de betametasona equivalente a 3 mg de betametasona. Envase con una ampolla de 1 mL
010.000.2141.00	Betametasona, solución inyectable. Cada ampolla o frasco ampolla contiene fosfato sódico de betametasona 5.3 mg, equivalente a 4 mg de betametasona. Envase con un frasco ampolla o una ampolla con 1 mL
010.000.4509.00	Deflazacort, suspensión. Cada mL de suspensión contiene deflazacort 22.75 mg. Envase con frasco de vidrio con 13 mL de suspensión y gotero
010.000.4507.00	Deflazacort, tableta. Cada tableta contiene deflazacort 30 mg. Envase con 10 tabletas
010.000.4505.00	Deflazacort, tableta. Cada tableta contiene deflazacort 6 mg. Envase con 20 tabletas
010.000.4241.00	Dexametasona, solución inyectable. Cada frasco ampolla o ampolla contiene fosfato sódico de dexametasona equivalente a 8 mg de fosfato de dexametasona. Envase con un frasco ampolla o una ampolla con 2 mL
010.000.3432.00	Dexametasona, tableta. Cada tableta contiene dexametasona 0.5 mg. Envase con 30 tabletas
010.000.0476.00	Metilprednisolona, solución inyectable. Cada frasco ampolla con liofilizado contiene succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona. Envase con 50 frascos ampolla y 50 ampollas con 8 mL de diluyente
010.000.3433.00	Metilprednisolona, suspensión inyectable. Cada mL contiene acetato de metilprednisolona 40 mg. Un frasco ampolla con 2 mL
010.000.1759.00	Metotrexato, tableta. Cada tableta contiene metotrexato sódico equivalente a 2.5 mg de metotrexato. Envase con 50 tabletas
010.000.2482.00	Prednisolona, solución oral. Cada 100 mL contienen fosfato sódico de prednisolona, equivalente a 100 mg de prednisolona. Envase con frasco de 100 mL y vaso graduado de 20 mL
010.000.0472.00	Prednisona, tableta. Cada tableta contiene prednisona 5 mg. Envase con 20 tabletas
010.000.0473.00	Prednisona, tableta. Cada tableta contiene prednisona 50 mg. Envase con 20 tabletas
Agentes biológicos	
010.000.6310.00	Benralizumab, solución inyectable. Cada jeringa prellenada contiene benralizumab 30 mg. Caja de cartón con una jeringa prellenada de dosis única (30 mg/mL)
010.000.6311.00	Mepolizumab, solución inyectable. Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene mepolizumab 100 mg. Envase con frasco ampolla con 144 mg de polvo liofilizado para reconstituir con 1.2 mL de agua estéril, para permitir un volumen extraíble de 100 mg/mL
010.000.4340.00	Omalizumab, solución inyectable. Cada frasco ampolla contiene omalizumab 202.5 mg. Envase con un frasco ampolla y ampolla con 2 mL de diluyente