

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACERCA DEL USO DE
FÁRMACOS MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS
VERSUS CORTICOESTEROIDES INHALADOS EN EL
TRATAMIENTO DE CONTROL DEL ASMA”**

AUTOR

ROGELIO HUEZO GUZMÁN

TUTOR

DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

LECTORA

DRA. NATALIA VALERIO SANDÍ

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2017

Contenido

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del Problema	1
Objetivos.....	2
Objetivo General.....	2
Objetivos Específicos.....	2
Justificación	3
Antecedentes.....	4
Nacionales.....	4
Internacionales	5
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	9
Asma.....	9
Definición	9
Patogenia.....	9
Características patológicas.....	11
Factores desencadenantes.....	13
Diagnóstico	14
Clínica.....	14
Diagnóstico del asma en poblaciones especiales.....	17
Fenotipos del asma.....	18
Asma alérgica.....	18
Asma no alérgica.....	19
Asma inducida por aspirina.....	19
Asma inducida por el ejercicio.....	19

Asma de inicio tardío.	20
Asma con limitación fija del flujo aéreo.	20
Asma con obesidad.	20
Clasificación del asma en el adulto.....	20
Clasificación por gravedad.....	20
Clasificación por control.	22
Tratamiento Farmacológico	27
Broncodilatadores.	27
Antiinflamatorios.	28
Categorías de medicaciones para el asma.	43
Tratamiento de control inicial.	44
Abordaje escalonado para el ajuste del tratamiento del asma.	44
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	51
Fuentes de información	51
Criterios de inclusión	51
Criterios de exclusión	51
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	54
Variable 1.1. Monoterapia	54
Variable 1.2: Terapia combinada.....	55
Variable 2.1: Fenotipos del asma.....	57
Asma alérgica.....	57
Asma inducida por aspirina.....	59
Asma inducida por ejercicio.....	60
Variable 2.2: Poblaciones Especiales	61
Asma en adultos mayores.....	61

Asma en niños	63
Variable 3.1: Vía de administración	65
Variable 3.2: Adherencia al tratamiento	67
Variable 3.3: Efectos adversos.....	70
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	72
Conclusiones.....	72
Recomendaciones	75
REFERENCIAS	77

Contenido de Tablas

Tabla 1. Células inflamatorias implicadas en el asma.....	10
Tabla 2. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma	11
Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento).....	21
Tabla 4. Clasificación del control del asma en adultos	23
Tabla 5. Glucocorticoides inhalados disponibles en Costa Rica.....	32
Tabla 6. Glucocorticoides inhalados combinados con β_2 -agonista disponibles en Costa Rica.....	32
Tabla 7. Efectos secundarios del tratamiento con Glucocorticoides a nivel sistémico	34
Tabla 8. Actividad biológica de los leucotrienos	39
Tabla 9. Fármacos modificadores de leucotrienos disponibles en Costa Rica.....	43
Tabla 10. Dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados	47
Tabla 11. Medicación recomendada según el paso o grado de severidad	48
Tabla 12. Medicamentos antiasmáticos y broncodilatadores disponibles en el cuadro básico de la CCSS.	49
Tabla 13. Cuadro de Variables	52
Tabla 14. Efecto en la disminución de síntomas y del uso de β_2 -agonistas en pacientes ancianos tras administrar montelukast como tercera línea de tratamiento.....	63
Tabla 15. Categorías y perfiles de lactancia de los corticosteroides inhalados y los inhibidores de leucotrienos en pacientes embarazadas	65
Tabla 16. Diferentes patrones de no-adherencia en el paciente asmático	69

Contenido de Figuras

Figura 1. Factores desencadenantes del Asma	13
Figura 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico en la práctica clínica	16
Figura 3. Dominios que conforman y determinan el grado de control del asma	22
Figura 4. Evaluación del control del asma de la GINA en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años.....	25
Figura 5. Manejo del asma basado en el ciclo de control	26
Figura 6. Esquema simplificado de la biodisponibilidad terapéutica de los fármacos administrados por vía inhalatoria en el tratamiento del asma.	36
Figura 7. Síntesis de los leucotrienos clínicamente relevantes a partir del ácido araquidónico...38	38
Figura 8. Ajuste cíclico del tratamiento en función de la evaluación periódica del control.	45
Figura 9. Abordaje escalonado para controlar los síntomas y minimizar el riesgo futuro.....	46
Figura 10. Porcentaje de pacientes que alcanzaron el asma bien controlado en la semana 12 de tratamiento.....	56
Figura 11. Mejoría del PEF de la mañana en la población global del estudio COMPACT	58
Figura 12. Mejoría del PEF de la mañana en la población asmática y rinitica del estudio COMPACT.....	59

Resumen

Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo principal analizar dos grupos terapéuticos como lo son los fármacos modificadores de leucotrienos y los corticosteroides inhalados en el tratamiento de control del asma, a través de un análisis bibliográfico de artículos científicos publicados dentro de los últimos cinco años.

En la primera parte de esta revisión se decidió comparar la eficacia de los antileucotrienos como los corticosteroides inhalados en su tratamiento como monoterapia y terapia combinada. Se encontró que los corticosteroides inhalados son el medicamento más efectivo como monoterapia para el tratamiento de control del asma, por lo que se le sigue considerando la terapia de primera línea. Asimismo, la fluticasona sigue siendo más efectiva que el montelukast al mostrar una superior eficacia en adultos y niños con asma. Sin embargo, los antileucotrienos también son una buena opción alternativa a los corticosteroides inhalados en pacientes que no puedan seguir un tratamiento con estos últimos. También se encontró que usar ambos medicamentos complementariamente a dosis bajas es mejor que utilizar uno solo a dosis altas.

Por otra parte, se buscó identificar los fenotipos del asma y las poblaciones especiales en las cuales estos dos tipos de fármacos realizan un mejor efecto. Fue en este el objetivo en el que los antileucotrienos mostraron su mejor eficacia. Se observó una respuesta mucho más marcada en la adición de un antileucotrieno a un tratamiento con corticosteroides inhalados en pacientes alérgicos o con asma inducida por aspirina o ejercicio.

Para finalizar, también se determinaron los factores más importantes que modifican la eficacia de ambos grupos de medicamentos. Acá se analizó la vía de administración, la adherencia al tratamiento y los efectos adversos como factores que podían modificar la eficacia del tratamiento de control del asma con ambos grupos de fármacos. La eficacia de los corticosteroides inhalados fue la más afectada por estos factores.

Se concluye que ambos medicamentos son altamente eficaces para un buen control de los síntomas del paciente asmático, siendo los corticosteroides inhalados la opción de primera línea. Sin embargo, no se puede dejar de lado la línea de tratamiento con modificadores de leucotrienos, ya que, por su mecanismo de acción y la evidencia existente en la actualidad, queda demostrado que tienen un papel muy importante en el mantenimiento de la patología del asma bronquial.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en Costa Rica y el mundo; afecta a millones de personas de todas las edades y genera múltiples consultas en los diferentes centros de atención médica; además, es una de las causas de mayor ausentismo escolar y laboral en muchos países, por lo que provoca grandes trastornos a nivel individual y familiar.

El asma es la enfermedad crónica que afecta más frecuentemente a la niñez costarricense. En Costa Rica, para el año 2003, se estimaba que la prevalencia del asma en personas menores de 18 años era del 27 % (Soto, 2003). Dado lo anterior, esta patología es un problema en todo el mundo, e implica elevados costos a los servicios de salud pública y privada (GINA, 2002).

Padecer de esta enfermedad puede repercutir en importantes restricciones en aspectos físicos, emocionales y sociales en la vida de aquellas personas que la padecen, e inclusive en sus cuidadores. Adicionalmente, este padecimiento puede llegar a ser incapacitante si no se controla de la manera adecuada.

De acuerdo con la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma, emitida por la Iniciativa Global para el Asma (GINA, 2008), el asma afecta a un estimado de 300 millones de personas de todas las edades y grupos étnicos, alrededor del mundo. Según Masoli, Fabian, Holt y Beasley (2004), Costa Rica se sitúa dentro del grupo de países con mayor prevalencia de asma en el mundo, ubicándose en el lugar número 13 con un 11.9% de prevalencia en la población adulta, por encima de Estados Unidos de América (10.9%), Argentina (5.5%) y México (3.3%); el país con mayor prevalencia es Escocia, con un 18.4%

El crecimiento de la prevalencia del asma ha sido asociado con un incremento en la sensibilización atópica, paralelamente relacionado con incrementos similares en otros desórdenes alérgicos tales como eczema y rinitis. Bousquet J, Bousquet P, Godard y Daures (2005) indican que el aumento de la tasa de asma incrementa según las comunidades adoptan estilos de vida occidentales y se vuelven cada vez más urbanizadas, por lo que con los incrementos proyectados en la proporción de la población mundial urbana en las próximas décadas (de 45% a 59%), se estima que habrá un adicional de 100 millones de personas asmáticas para el año 2025. También los cambios en procesos como: modificaciones en la dieta, niveles de actividad física e higiene; así

como exposición a alérgenos, sustancias irritantes y contaminantes en interiores y exteriores, suelen estar asociados con el aumento del asma en Latinoamérica.

Al ser el asma un gran problema en la salud mundial y nacional, que puede afectar a cualquier persona sin importar edad, raza, sexo, entre otros, y viendo que en la evidencia se encuentra que una terapia farmacológica preventiva, puede mejorar sustancialmente la gravedad y la frecuencia de las crisis y exacerbaciones asmáticas en los pacientes crónicos, lleva al autor a formularse las siguientes preguntas respecto a la terapia de control en el paciente asmático:

¿Son igual de eficaces los modificadores de leucotrienos que los corticoesteroides inhalados en todos los fenotipos del asma y en todas las poblaciones?

¿Qué diferencias existen en el uso de receptores de leucotrienos, en comparación con los corticosteroides inhalados como monoterapia y terapia combinada en el tratamiento preventivo del asma?

¿Existen factores que afecten la eficacia de un tratamiento respecto al otro?

Objetivos

Objetivo General

Analizar el uso de fármacos modificadores de leucotrienos versus corticoesteroides inhalados en el tratamiento de control del asma.

Objetivos Específicos.

Comparar la eficacia de los fármacos modificadores de leucotrienos y los corticoesteroides inhalados como monoterapia y terapia combinada en el control del asma.

Identificar los fenotipos de asma y poblaciones especiales a las cuales se ajustan mejor los fármacos modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados

Determinar los factores que modifican la eficacia de modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados.

Justificación

El tema de esta revisión bibliográfica posee una gran relevancia social, debido a que el asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en la salud pública de Costa Rica desde edades tempranas, observándose en muchos hospitales como por ejemplo en la parte de Neumología del Hospital de Niños, hasta en edades adultas, en las que el asma se vuelve una limitación en la vida diaria de los pacientes sin un manejo preventivo correcto de esta enfermedad. Esta patología puede ser mortal e incómoda, pues cursa con ahogos, silbidos en el pecho al respirar, dificultad para respirar y tos, debido a su fisiopatología inflamatoria. (Soto, 2004).

Es importante conocer cuál es la correcta farmacoterapia para abordar el asma, tomando en cuenta factores como síntomas que presenta el paciente, edad o inclusive si toma otros medicamentos, con el fin de evitar alteraciones en la eficacia de los fármacos utilizados para esta enfermedad, como lo son los modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados.

Los fármacos utilizados para el asma son muy variados. Sin embargo, es de interés del autor rescatar las ventajas que poseen los modificadores de leucotrienos sobre los corticoesteroides inhalados. Según Zamora M., Zamora D. y Pérez (2015), los primeros presentan mucha mejoría en pacientes que aparte de ser asmáticos, poseen rinitis alérgica, ya que presentan una acción a nivel sistémico en comparación con el efecto local de los corticoesteroides inhalados, además de tomar en cuenta que los antileucotrienos no presentan tantos efectos adversos para los pacientes como los que se observan con el uso de corticoesteroides.

Los medicamentos, anteriormente mencionados, no son los utilizados en caso de una crisis de asma. Sin embargo, son igual de importantes, ya que son los recomendados para el mantenimiento de esta enfermedad y así evitar recaídas (Escribano, 2013). Por esta razón, también es de suma importancia controlar la adherencia que los pacientes tienen de estos medicamentos, pues así su mejoría va ser notable día con día.

Además, este trabajo de investigación presenta una excelente viabilidad, debido a que existe mucha información sobre el asma y sobre los tratamientos para la misma. Así mismo, datos acerca de consejos no terapéuticos, como vivir en un entorno limpio, libre de ácaros, polvo y entre otras situaciones que puedan detonar un ataque de asma.

La presente investigación contribuirá a recopilar la evidencia actual acerca del uso de fármacos modificadores de leucotrienos, como una alternativa a la terapia con corticoesteroides inhalados, en pacientes asmáticos, sin dejar de lado la terapia concomitante con ambos medicamentos. Conjuntamente, este estudio ayudará a mejorar el conocimiento de estos dos grupos terapéuticos como una base de referencia para profesionales en salud, y así poder llenar algún vacío de conocimiento que estos tengan.

No obstante, con esta revisión, además de informar a los profesionales en salud, los beneficiados también son los pacientes, ya que esto sirve como una fuente de información para los que sufren de esta patología, informándolos tanto de qué es el asma, como de un buen conocimiento farmacológico sobre los medicamentos antiasmáticos ya que son los que consumen a diario.

Lo mencionado anteriormente es importante para el autor, pues, como bien se sabe, durante muchos años la profesión de Farmacia ha sido de gran importancia para el beneficio de la salud nacional, por lo que se pretende que se puedan resolver problemas de desconocimiento sobre el tema o reforzar información, no por medio de la atención farmacéutica, pero sí brindando una revisión exhaustiva acerca del tema planteado.

Antecedentes

Para los antecedentes de esta revisión bibliográfica se buscó en bibliotecas de diferentes universidades de Costa Rica como las de la Universidad de Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas y Universidad Iberoamericana; además, se utilizó para la búsqueda de información las bases de datos PUBMED, MEDLINE, EBSCO, Binass y SciELO, artículos científicos publicados en los últimos cinco años de tratamientos con ambos fármacos.

Nacionales

Dentro de los pocos antecedentes nacionales respecto al tema de la farmacoterapia para el control del asma, como son los antileucotrienos y corticoesteroides inhalados, Montero (2013) en su tesis “Estado de control del asma y utilización de los medicamentos antiasmáticos en la consulta de neumología del Hospital Nacional de Niños” hace una revisión de los medicamentos antiasmáticos en el control del asma en niños, evidenciando que dentro de los fármacos más

utilizados en el control del asma están los corticoesteroides inhalados como primera línea en prevención, y los modificadores de leucotrienos como terapia de segunda elección.

Esta tesis es importante para esta investigación, porque representa datos y evidencia obtenida a nivel nacional, dentro de la cual se obtienen resultados comparables en pacientes que han recibido tratamiento preventivo tanto con corticoesteroides como antileucotrienos.

Los antecedentes nacionales recientes son escasos en cuanto a terapias de control del asma. Por lo tanto, en una búsqueda un poco más extensa, el autor considera necesario mencionar algunas publicaciones encontradas en algunos años atrás como referencias dentro del marco nacional.

Arguedas (1998), en la revista “Acta Médica Costarricense”, escribe acerca de los fármacos antileucotrienos, donde llega a la conclusión de que los fármacos antileucotrienos sugieren una disminución de la hiperreactividad bronquial y el efecto antiinflamatorio de este tipo de terapia. Además, se ha visto que, con fármacos administrados vía oral, como los agentes antileucotrienos, se consigue un mayor cumplimiento a largo plazo del tratamiento por parte del paciente.

Esta publicación de Arguedas (1998) le añade importancia a nuestra investigación, puesto que llega a concluir que el uso de antileucotrienos es una nueva opción alternativa a la terapia habitual encontrada en guías de manejo, y que puede ser utilizada como una línea adicional de tratamiento en pacientes que requieran un mayor cumplimiento, pocos efectos adversos, y en algunos casos particulares como monoterapia en el asma persistente leve.

Arguedas (1998) también publica “Estado Actual de la Terapia Antinflamatoria en el Tratamiento del Asma Bronquial”, artículo en el cual concluye que los fármacos antileucotrienos pueden tener también grandes aplicaciones como terapia combinada en el control de la inflamación.

Esto nos sirve para considerar los antagonistas de leucotrienos como terapia adicional a otras líneas de tratamiento primarias, como los antagonistas beta de acción corta u otros, como los corticoesteroides inhalatorios.

Internacionales

En mayo de 2011 Price et al. publicaron un artículo en la revista “The New England Journal of Medicine”, titulado “Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy”, dentro del cual hicieron un estudio de ensayos aleatorios en pacientes con asma, en el

cual llegaron a la conclusión de que a los 2 meses de tratamiento sugirieron que el antagonista de receptores de leucotrienos fue equivalente a un glucocorticoide inhalado como terapia de control de primera línea, y equivalente a beta antagonistas de acción prolongada como terapia complementara para pacientes de atención primaria, aunque esta equivalencia no se probó a los 2 años.

Este artículo es de gran importancia para el tema planteado en esta investigación, porque sus estudios sugieren que el tratamiento con antileucotrienos es equivalente a un glucocorticoide inhalado, por lo que se puede comparar el uso de ambos medicamentos como primera línea para la terapia de control del paciente asmático.

Park et al. (2010), en su artículo titulado “Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics” para la revista “Allergy, Asthma & Immunology Research”, realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la eficacia de un tratamiento de 12 semanas con un antagonista de receptores de leucotrienos en la protección contra el asma inducido por aspirina en pacientes con AIA. En los resultados de esta investigación, obtuvieron que doce semanas de tratamiento con montelukast protegían contra broncoespasmo inducido por aspirina en el 70% de los casos de AIA. Además, una mala respuesta se asoció con broncoespasmos más severos inducidos por la aspirina antes del tratamiento y una historia de hipersensibilidad o sinusitis de la aspirina.

En esta ocasión este material de investigación es de ayuda, ya que evalúa la eficacia de los antileucotrienos y sus ventajas en un tipo específico del asma, como lo es el asma inducido por aspirina. Con esta investigación se ven resultados positivos en la mayoría de casos de AIA tras el tratamiento preventivo con un modificador de leucotrienos, como lo es el montelukast.

Ducharme, Schwartz, Hicks y Kakuma (2004), en “Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma” revisan la adición de agentes antileucotrienos a corticoesteroides inhalados para el asma crónico, llegando a la conclusión de que la adición de dosis autorizadas de anti-leucotrienos como terapia complementaria a glucocorticoides inhalados provocan una modesta mejoría en la función pulmonar.

Este antecedente es de mucha utilidad para la investigación, ya que aborda el uso de anti-leucotrienos concomitantemente al uso de corticoesteroides inhalados, comparando el uso de ambos medicamentos como terapia complementaria, y no solamente como monoterapia.

Chauhan, Ben Salah y Ducharme (2013) estudian la adición de agentes anti-leucotrienos a corticoesteroides inhalados en niños con asma persistente. Entre los resultados y conclusiones de este estudio, se revela que la adición de anti-leucotrienos a corticoesteroides inhalados no está asociada a una reducción estadísticamente significativa, comparada con un incremento en la dosis del corticosteroide en niños y adolescentes con asma leve a moderada.

Este artículo mencionado anteriormente es importante, ya que los autores consideran que la adición de antileucotrienos a un corticosteroide inhalado no representa una reducción significativa en comparación con solamente aumentar la dosis del corticosteroide. Sin embargo, desde el punto de vista farmacoterapéutico, se podría considerar los efectos adversos de utilizar un medicamento como un corticosteroide a dosis más altas, que los efectos adversos a dosis más bajas del mismo medicamento, pero junto con un modificador de leucotrienos, con el fin de obtener los mismos efectos terapéuticos, pero con menos riesgo de efectos secundarios.

A nivel latinoamericano, Zamora M., Zamora D., y Pérez (2015), en su artículo “Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia”, con el objetivo de argumentar la significación de los leucotrienos y antileucotrienos en la medicina basada en la evidencia, encontraron, como conclusión, que el asma bronquial y la rinitis alérgica constituyeron ejemplos de patología donde podían ser útiles los antileucotrienos y se destacó la farmacogenética en la asociación del polimorfismo con la respuesta clínica evidente de los mismos.

Este último estudio es también de suma importancia, ya que fue realizado a nivel latinoamericano, donde además de encontrar el beneficio del uso de leucotrienos en la enfermedad del asma, resaltan un factor como el de la farmacogenética en la respuesta clínica al uso de estos medicamentos. Esto demuestra que existen factores que pueden alterar el uso efectivo de los antileucotrienos, los cuales deben ser tomados en cuenta para observar los más óptimos resultados en la farmacoterapia.

En la revista “Clinical Therapeutics”, Wahn y Dass (2008) publican “Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma” donde resumen los resultados

de ensayos randomizados, doble-ciego, acerca del uso de montelukast como monoterapia en niños con asma leve. Tal artículo sugiere que el montelukast es una monoterapia efectiva en niños con asma leve.

El aporte de Wahn y Dass para la presente investigación pone en evidencia que los resultados obtenidos con un modificador de leucotrienos como monoterapia en niños con asma leve son positivos, lo que demuestra que este grupo terapéutico puede servir eficazmente para controlar el asma.

Bozek, Warkocka-Szolysek, Filipowska-Gronska y Jarzab (2012), realizan un estudio del montelukast como terapia adicional a corticoesteroides inhalados en el tratamiento de asma severa en adultos mayores, observando resultados en más de 24 meses de tratamiento, donde concluyen que el asma severa en pacientes de edad avanzada es muy mal tratada, con esta población, mostrando un cumplimiento muy bajo con la terapia antiasmática. La adición de montelukast proporciona beneficios y control mejorado; sin embargo, no resuelve los problemas severos del control del asma.

Este estudio, al tomar en cuenta un grupo de pacientes como los adultos mayores, donde el asma es muy frecuente y puede representar complicaciones graves, es de suma importancia, ya que de él se tienen pruebas del uso de antileucotrienos en este grupo de pacientes, arrojando buenos resultados para el control del asma, y aunque no sea tan efectivo en ataques severos, podría brindar un mejor control del paciente asmático si se administra junto con un corticosteroide inhalado.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Asma

Definición

La definición de asma propuesta por la Iniciativa Global para el Asma (GINA) es descrita como lo siguiente:

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, falta de aire, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y la intensidad, junto con la limitación del flujo aéreo espiratorio variable. (GINA, 2017, p. 14).

Por otra parte, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) la define como:

El Asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. (GEMA, 2015, p. 25).

Patogenia

La principal característica fisiológica del asma es la obstrucción episódica de las vías aéreas, caracterizada por la limitación del flujo aéreo espiratorio. Intervienen varios tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores que producen los mecanismos fisiopatológicos característicos de inflamación, obstrucción, hiperrespuesta bronquial y remodelado de la vía aérea. La característica patológica dominante es la inflamación de las vías aéreas, en ocasiones asociada con cambios estructurales de las vías aéreas (GINA, 2017).

El asma produce episodios recurrentes de tos, sibilancias, opresión torácica y dificultad respiratoria. Los ataques de asma pueden poner en peligro la vida, pero pueden prevenirse. Los ataques (o exacerbaciones) de asma son episódicos, pero la inflamación de las vías respiratorias está presente en forma crónica (GINA, 2017). Estos síntomas son producidos por células

inflamatorias que liberan diferentes tipos de moléculas implicadas en el proceso inflamatorio del asma. Las principales células y moléculas se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Células inflamatorias implicadas en el asma

Linfocitos T (LT)	Están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citoquinas específicas, incluidas IL 4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados
Mastocitos	Están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2. Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.
Eosinófilos	Están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.
Neutrófilos	Están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y en asmáticos fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo.
Células dendríticas	Son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de Linfocitos Th2.
Macrófagos	Pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave.

Fuente: GEMA (2015, p. 31).

Tabla 2. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma

Quimiocinas	Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
Cisteinileucotrienos	Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
Citoquinas	Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad. Las más relevantes: <ul style="list-style-type: none"> • IL-1β y TNFα: amplifican la respuesta inflamatoria. • GM-GSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea. • Citoquinas derivadas de células Th2, que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> - IL-4: Importante para la diferenciación de células Th2 y la síntesis de IgE. - IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos - IL-13: importante para la síntesis de la IgE.
Histamina	Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria
Óxido Nítrico	Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.
Prostaglandina D2	Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

Fuente: GEMA (2015, p. 31).

GM-GSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: Factor de Necrosis tumoral.

Características patológicas.

Según Velázquez (2013), esta enfermedad está caracterizada bajo tres aspectos:

Obstrucción bronquial reversible: se manifiesta clínicamente con episodios de disnea y tos. El término reversible indica que responde bien a la medicación broncodilatadora. Se

considera aceptable una respuesta del volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría forzada (VEMS) superior al 15%. (Velásquez, 2013)

Inflamación y remodelado bronquial: la alteración histológica consiste básicamente en a) infiltración de la mucosa por eosinófilos activados que segregan diversos productos citotóxicos, linfocitos T colaboradores y mastocitos; b) descamación de células epiteliales, y c) engrosamiento de la membrana basal por incremento de los depósitos de colágeno de los tipos I, III y V, junto con fibromectina. El autor también indica que la inflamación crónica en el asma condiciona fenómenos de fibrosis, hiperplasia e hipertrofia musculares, fenotipo hipersecretor y pérdida de epitelio, denominados remodelado bronquial, que provoca un engrosamiento y mayor rigidez de la pared bronquial y mala respuesta terapéutica. (Velásquez, 2013).

Hiperreactividad bronquial: la hiperrespuesta bronquial (HRB) es otra característica de la fisiopatología del asma; ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma. La descamación y la lesión del epitelio de las vías respiratorias permiten la exposición directa a irritantes de terminaciones nerviosas subepiteliales, lo cual provoca reflejos axónicos locales y reflejos vagales que pueden producir broncoconstricción, hipersecreción de moco, tos y vasodilatación con extravasación, lo que ocasiona edema e infiltración de células inflamatorias. El grado de hiperreactividad frente a estímulos farmacológicos (metacolina e histamina) se relaciona con la gravedad clínica del asma. (Velásquez, 2013).

Factores desencadenantes.

Figura 1. Factores desencadenantes del Asma

FACTORES AMBIENTALES	ATMOSFÉRICOS	POLUCIÓN	- SO ₂ - NO ₂ - Ozono - CO
		VEGETALES	- Partículas en suspensión - Polen de gramíneas - Polen de árboles - Polen de malezas
	DOMÉSTICOS	- Ácaros del polvo - Epitelio de gato	- Epitelio de perro - Cucaracha
	AGENTES INFECCIOSOS	HONGOS	- <i>Alternaria alternata</i> - <i>Cladosporium herbarum</i> - <i>Penicillium</i> - <i>Aspergillus fumigatus</i>
		VIRUS Y BACTERIAS	- Rhinovirus - Otros virus respiratorios
FACTORES LABORALES	SUSTANCIAS DE BAJO PESO MOLECULAR	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Fármacos Anhídridos Diisocianatos Maderas Metales Otros	Industria farmacéutica Industria del plástico Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes Aserraderos, carpinterías, ebanisterías Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE ALTO PESO MOLECULAR	Industria Implicada	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas Alimentos Enzimas vegetales Gomas vegetales Hongos y esporas Enzimas animales	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industrias del cacao, café y té, industria textil Industria alimentaria Industria alimentaria, industria farmacéutica Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios Panaderías, granjas, agricultores Molinos, fabricación de carmín	
FACTORES SISTÉMICOS	FÁRMACOS	- Antibióticos Sensibilizantes - Ácido acetilsalicílico	- β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos - AINE
	ALIMENTOS	- Leche de vaca - Huevo - Frutos secos	- Cereales - Pescados - Mariscos
		- Alimentos con sulfitos	Frutos secos, vino, zumos de limón, lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc
		- Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)	
OTROS	- Veneno de himenópteros	<i>Apis mellifera</i> (abeja) <i>Vespula spp</i> (avispa) <i>Polistes dominulus</i> (avispa)	

Fuente: GEMA (2015, p. 29).

Diagnóstico

Según la guía para el manejo del asma de la Global Initiative for Asthma (GINA), el establecimiento del diagnóstico del asma se basa en la identificación, por un lado, de un patrón característico de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad respiratoria (disnea), opresión torácica o tos, y por otro, de una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. El patrón de los síntomas es importante, puesto que los síntomas respiratorios pueden deberse a trastornos agudos o crónicos distintos del asma.

Clínica.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA, 2015) establece las siguientes indicaciones para el diagnóstico clínico del asma:

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico), disnea (o dificultad respiratoria), tos y opresión torácica (síntomas guía). Estos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes a considerar. Ninguno de estos síntomas y signos es específico de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias.

En la anamnesis del paciente se deben considerar, además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinitis alérgica o eczema y la historia familiar de asma o atopia, que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma. (GEMA, 2015, p. 33).

La misma guía indica que en la exploración física, lo más característico son las sibilancias en la auscultación y, en ocasiones, obstrucción nasal en la rinoscopia anterior y dermatitis o eczema. Sin embargo, una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma. (GEMA, 2015).

Por otra parte, la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA, 2017) establece los siguientes patrones de síntomas respiratorios característicos en un paciente asmático y cuáles reducen la probabilidad de que los síntomas se deban a asma:

Patrones de síntomas respiratorios que son característicos del asma

Las siguientes características son típicas del asma según GINA (2017) y, de estar presentes, aumentan la probabilidad de que el paciente tenga asma:

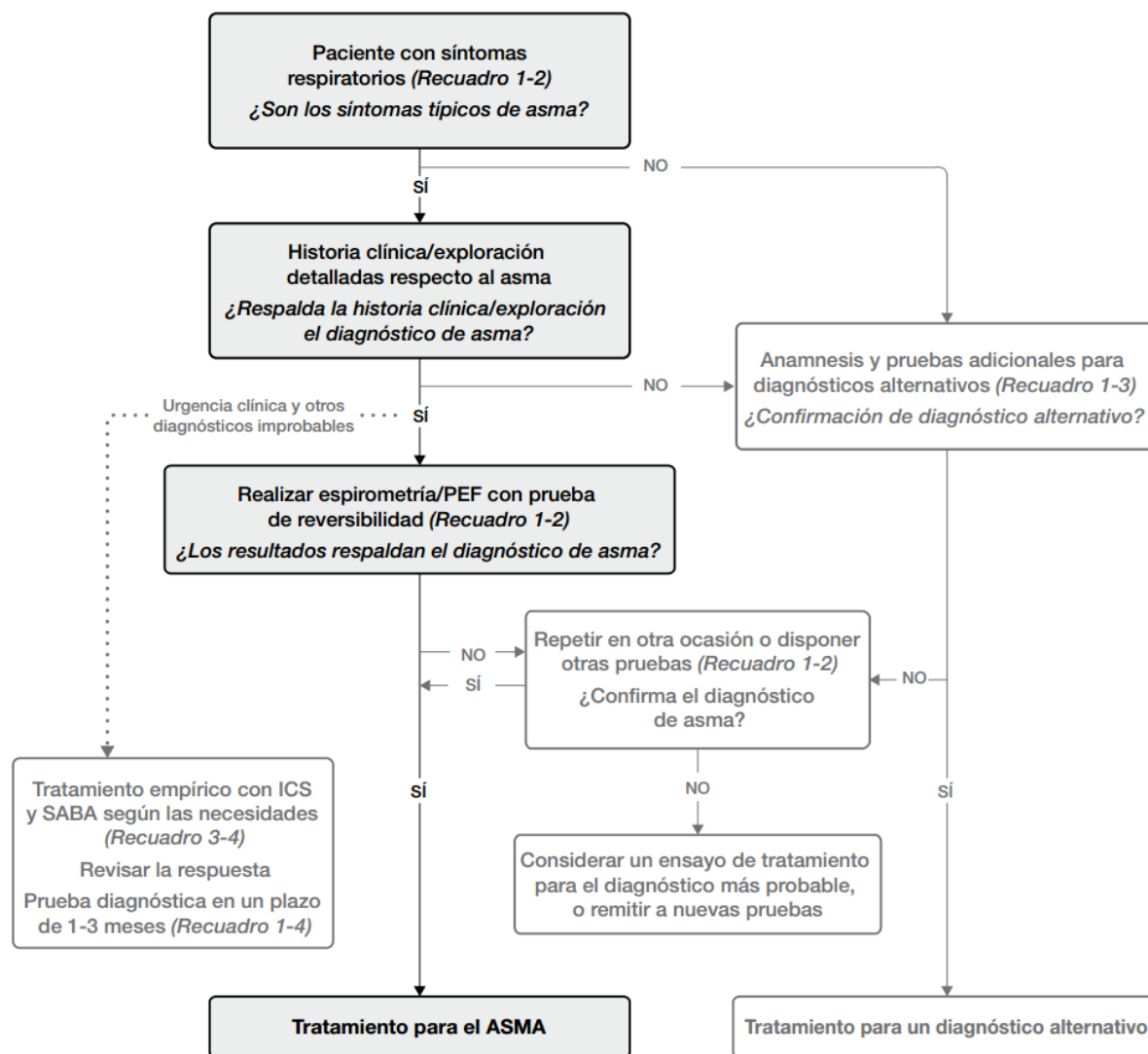
- Más de un síntoma (sibilancias, dificultad respiratoria, tos, opresión torácica), especialmente en los adultos.
- Síntomas que a menudo empeoran por la noche o a primera hora de la mañana.
- Síntomas que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad.
- Síntomas que son desencadenados por las infecciones virales (resfriados), el ejercicio, la exposición a alérgenos, los cambios meteorológicos, la risa o irritantes como los humos de tubos de escape, el tabaco o los olores intensos.

Asimismo, las siguientes características reducen la probabilidad de que los síntomas respiratorios se deban a asma:

- Tos aislada sin otros síntomas respiratorios.
- Producción crónica de esputo.
- Dificultad respiratoria asociada a mareo, aturdimiento u hormigueo periférico (parestesia).
- Dolor torácico.
- Disnea inducida por el ejercicio con una inspiración ruidosa.

A partir de las características anteriormente mencionadas para el diagnóstico del asma, la guía GINA establece el siguiente diagrama de flujo:

Figura 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico en la práctica clínica



Fuente: Global Initiative for Asthma (GINA, 2017).

ICS: corticosteroides inhalados; PEF: flujo espiratorio máximo (valor más alto de tres lecturas). Al determinar el PEF, utilizar el mismo dispositivo cada vez, ya que el valor puede variar en hasta un 20% con diferentes dispositivos; SABA: agonista beta₂ de acción corta.

Diagnóstico del asma en poblaciones especiales.

La guía para el manejo y la prevención del asma, GINA (2017), ha establecido las siguientes poblaciones especiales en la patología del asma bronquial:

Pacientes que debutan con tos como único síntoma respiratorio: en estos pacientes, los diagnósticos a tener en cuenta son variantes de asma con tos, la tos inducida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), el reflujo gastroesofágico, el síndrome de tos de vías aéreas altas crónica (denominada a menudo “goteo postnasal”), la sinusitis crónica y la disfunción de cuerdas vocales. Los pacientes con la variante de asma con tos presentan una tos crónica como principal, si no único, síntoma, de manera asociada a una hiperreactividad de las vías aéreas. Se da con mayor frecuencia en los niños y a menudo es más problemática por la noche; la función pulmonar puede ser normal. En estos pacientes, la documentación de la variabilidad de la función pulmonar es importante.

Asma ocupacional y asma agravada en el trabajo: es frecuente que el asma adquirida en el lugar de trabajo pase desapercibida. El asma puede ser inducida o (con mayor frecuencia) agravada por la exposición a alérgenos u otros productos sensibilizantes en el lugar de trabajo, o a veces por una única exposición masiva. La rinitis ocupacional puede preceder al asma en hasta un año y el diagnóstico precoz es esencial, ya que la exposición persistente se asocia a una peor evolución clínica.

Deportistas: el diagnóstico del asma en los deportistas debe confirmarse mediante pruebas de la función pulmonar, generalmente con pruebas de provocación bronquial. Es preciso descartar los trastornos que pueden remedar el asma o asociarse a ella, como rinitis, trastornos laríngeos (por ejemplo, disfunción de cuerdas vocales), respiración disfuncional, trastornos cardiacos o sobreentrenamiento.

Mujeres embarazadas: a las mujeres embarazadas y a las que prevén quedarse embarazadas se les debe preguntar si tienen asma, con el objeto de poder proporcionarles las recomendaciones apropiadas sobre el manejo de esta enfermedad y las medicaciones apropiadas.

Ancianos: es frecuente que el asma no sea diagnosticada en los ancianos, debido a la mala percepción de la limitación del flujo aéreo; la aceptación de la disnea como algo “normal” a una

edad avanzada; la mala forma física y la reducción de la actividad. La presencia de comorbilidades complica también el diagnóstico.

Fumadores y exfumadores: el asma y la EPOC pueden ser difíciles de diferenciar en la práctica clínica, sobre todo en los pacientes ancianos y en los fumadores y exfumadores, y estos trastornos pueden solaparse (síndrome de solapamiento asma-EPOC, o SSAE).

Pacientes obesos: aunque el asma es más frecuente en las personas obesas que en las no obesas, los síntomas respiratorios asociados a la obesidad pueden remedar el asma. En los pacientes obesos con disnea de esfuerzo es importante confirmar el diagnóstico de asma con una medición objetiva de la limitación variable del flujo aéreo.

Fenotipos del asma

A las agrupaciones reconocibles de características demográficas, clínicas y fisiopatológicas a menudo se las denomina “fenotipos del asma”. En los pacientes con un asma más grave, se dispone de algunos tratamientos guiados por el fenotipo. Sin embargo, la misma guía comenta que hasta la fecha no se ha observado una relación intensa entre características patológicas específicas y patrones clínicos concretos o respuestas a los tratamientos. Además, se creen necesarias nuevas investigaciones para establecer la utilidad clínica de la clasificación del asma en fenotipos. (GINA, 2017).

Según GINA (2017) se han identificado muchos fenotipos. Algunos de los más frecuentes son los siguientes:

Asma alérgica.

Es el fenotipo del asma que se identifica con mayor facilidad, y a menudo se inicia en la infancia y se asocia a unos antecedentes personales y familiares de enfermedad alérgica, como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o fármacos como la aspirina. En estos pacientes, el examen del esputo inducido, realizado antes del tratamiento, muestra a menudo una inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Los pacientes con este fenotipo del asma responden generalmente bien al tratamiento con un corticosteroide inhalado (ICS).

Asma no alérgica.

Algunos adultos presentan un asma que no se asocia a alergia. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener tan solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocítico). Los pacientes con asma no alérgica responden a menudo menos bien a los ICS. (GINA, 2017).

Asma inducida por aspirina.

La prevalencia del asma inducida por el ácido acetilsalicílico (AAS) en los pacientes asmáticos es de alrededor de un 10-20%, y es incluso superior en un subgrupo de pacientes asmáticos que presentan rinosinusitis y pólipos nasales. Este tipo de asma es más frecuente en mujeres y es poco frecuente en niños asmáticos. El broncoespasmo suele aparecer en las primeras 3 horas después de la ingestión de AAS. El mecanismo de acción no es inmunoalérgico, sino que se ha relacionado con: la inhibición de las enzimas COX de las células epiteliales respiratorias y la disminución de síntesis de prostaglandinas y, por otra parte, la posterior activación de la enzima 6-lipooxigenasa, que aumenta la síntesis de leucotrienos y otros mediadores de la inflamación. Por lo tanto, como este mecanismo es común en todos los analgésicos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, puede haber reacciones cruzadas entre ellos. (Vallano y Pedrós, 2001).

Asma inducida por el ejercicio.

Según otros autores, el asma o broncoespasmo inducido por ejercicio es una entidad clínica común que afecta a un número significativo de personas que hacen ejercicio regularmente, al punto que se le ha considerado como una característica de los niños y de los jóvenes adultos. Se distingue por cambios marcados en el calibre de las vías aéreas, que ocurren espontáneamente, en respuesta a la terapia o a la provocación. (Landa, 2004).

La causa inicial del asma inducida por ejercicio es el enfriamiento de las vías aéreas durante la hiperventilación, ya que el individuo tiende a respirar por la boca, permitiendo que el aire frío y seco llegue a las vías respiratorias inferiores sin pasar por el efecto entibiador y humidificante de la nariz. (Landa, 2004)

Tanto el asma por ejercicio como el asma típica se asemejan en que ambas son de inicio rápido se presentan en forma súbita, de manera similar, y su mejoramiento también es espontáneo. Landa (2004) comenta también que en otras investigaciones se ha demostrado que la gravedad del asma

inducida por ejercicio se incrementa en forma proporcional tanto por la intensidad como por la duración de la carga de trabajo.

Asma de inicio tardío.

Algunos adultos, en especial las mujeres, presentan asma por primera vez en la vida adulta. Estos pacientes tienden a ser no alérgicos, y a menudo necesitan dosis superiores de ICS o son relativamente refractarios al tratamiento con corticosteroides. (GINA, 2017).

Asma con limitación fija del flujo aéreo.

Algunos pacientes con un asma de larga evolución desarrollan una limitación fija del flujo aéreo que se cree que se debe a un remodelado de las paredes de las vías aéreas. (GINA, 2017).

Asma con obesidad.

Algunos pacientes obesos con asma presentan unos síntomas respiratorios prominentes y escasa inflamación eosinofílica de las vías aéreas. (GINA, 2017).

Clasificación del asma en el adulto

Clasificación por gravedad.

En 1997, el Instituto de Estados Unidos de Corazón, Pulmón y Sangre (National Heart, Lung and Blood Institute/ World Health Organization) publicó el segundo informe del grupo de expertos: “Directrices para el diagnóstico y tratamiento del asma”. El principio fundamental de este informe comprendía un enfoque de tratamiento escalonado de acuerdo con la gravedad clínica del asma considerando tres variables: frecuencia de síntomas respiratorios diurnos, frecuencia de los síntomas respiratorios nocturnos y estado de la función pulmonar. La conjunción de estas características permitió definir cuatro categorías de la enfermedad: asma intermitente y tres grados de asma persistente (leve, moderada y grave); desde entonces el asma ha sido clasificada en función de estas variables con adaptaciones, de acuerdo con las características de cada población, donde el asma represente un problema de atención médica (véase tabla 3). (Salas, Fernández y Almeida. 2009).

Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos/semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

Fuente: GEMA, 2015.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

En la práctica clínica, la gravedad del asma se evalúa retrospectivamente mediante el nivel de tratamiento necesario para el control de los síntomas y las exacerbaciones. Según GINA (2017), puede evaluarse cuando el paciente ha seguido un tratamiento de control de manera regular durante varios meses:

- Asma leve es el asma que está bien controlada con el tratamiento de Paso 1 o Paso 2 (figura 9, p. 47); es decir, con el empleo de tan solo medicación sintomática a demanda, o con un tratamiento de control de baja intensidad, como las dosis bajas de ICS, antagonistas de receptores de leucotrienos o cromonas.

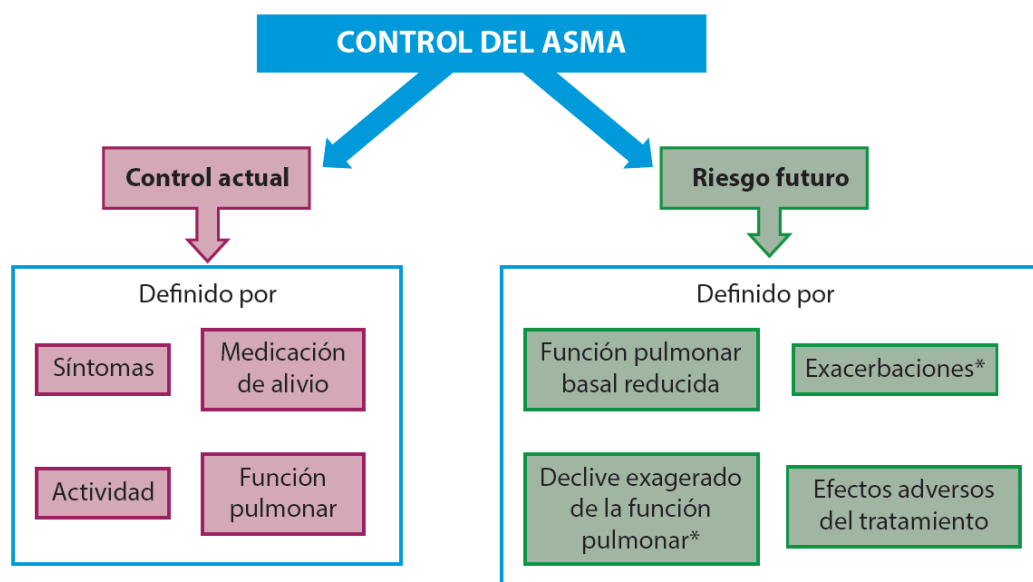
- Asma moderada es el asma que está bien controlada con un tratamiento de Paso 3, como por ejemplo dosis bajas de ICS/LABA.
- Asma grave es el asma que requiere un tratamiento de Paso 4 o 5 (figura 9, p. 47), por ejemplo, dosis altas de ICS/LABA, para evitar que pase a ser un asma “no controlada” o un asma que continúa estando “no controlada” a pesar del tratamiento. (GINA, 2017, p. 21).

Clasificación por control.

El control del asma está definido por el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. Según las guías, el control refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma. Además, aunque el término “control” es amplio, a efectos prácticos, incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar. (GEMA, 2015).

La guía GINA (2017) divide el control del asma en dos dominios: control de los síntomas (antes denominado “control clínico actual”) y factores de riesgo para una futura evolución desfavorable. Esta misma guía asegura que un control deficiente de los síntomas supone una carga para los pacientes y es un factor de riesgo de exacerbaciones. (GINA, 2017).

Figura 3. Dominios que conforman y determinan el grado de control del asma



Fuente: GEMA, 2015.

GEMA (2015) define la división anterior de la siguiente manera:

Dentro del dominio control actual, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico; y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe. Con respecto al dominio riesgo futuro, el control incluye la ausencia de exacerbaciones, evitando especialmente las visitas a los servicios de Urgencias y las hospitalizaciones; la prevención de una pérdida exagerada de función pulmonar y del desarrollo de obstrucción fija al flujo aéreo, o en el caso de los niños, de un desarrollo pulmonar anómalo, y, por último, la prescripción de un tratamiento óptimo con nulos o mínimos efectos adversos. (GEMA, 2015. pp. 47-48).

Por otra parte, la guía GEMA (2015) también clasifica al asma en función del grado de control en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma mal controlada, según los criterios mencionados en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación del control del asma en adultos

	Bien Controlada	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	

Función pulmonar			
▪ FEV₁	> 80 % del valor teórico	< 80 % del valor teórico	
▪ PEF	> 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

Fuente: GEMA, 2015.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Principios generales del manejo del asma.

Con base en lo anterior, GINA (2017), establece los principios generales del manejo del asma, de los cuales sus principales objetivos son los siguientes:

Los objetivos a largo plazo del tratamiento del asma son el control de los síntomas y la reducción del riesgo. El objetivo consiste en reducir la carga para el paciente y el riesgo de sufrir exacerbaciones, evitar deterioro en las vías respiratorias y efectos secundarios de la medicación. También deben identificarse los objetivos del propio paciente en relación con el asma y su tratamiento. (GINA, 2017. p. 12).

Esta guía también menciona que las recomendaciones a escala poblacional sobre los tratamientos antiasmáticos “de elección” representan el mejor tratamiento para la mayoría de pacientes de una población, y que las decisiones terapéuticas a nivel del paciente deben tener en cuenta el fenotipo o las características individuales que permitan predecir una probable respuesta del paciente al tratamiento, además de las preferencias del paciente y aspectos prácticos, como técnicas de inhalación, el incumplimiento y el costo.

Las guías mencionan también la colaboración entre el paciente y los profesionales en salud como un punto importante para lograr un manejo efectivo del asma; por lo tanto, la formación en técnicas de comunicación puede dar lugar a una mayor satisfacción de los pacientes, mejores resultados de salud y una menor utilización de recursos.

Evaluación del control del asma.

La guía para el manejo y control del asma GINA (2017) recomienda que, en cada paciente, la evaluación del asma debe incluir: la evaluación del control del asma (tanto el control de los síntomas como el riesgo futuro de resultados adversos), las cuestiones relativas al tratamiento, en especial la técnica de uso del inhalador y la adherencia, y cualquier comorbilidad que pudiera contribuir a incrementar la carga sintomática y la mala calidad de vida. Además, dice que la función pulmonar, en especial el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) expresado como porcentaje del valor esperado, es una parte importante de la evaluación del riesgo futuro.

En la siguiente figura se muestra la evaluación del control del asma según GINA:

Figura 4. Evaluación del control del asma de la GINA en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años

A. Control de los síntomas asmáticos		Nivel de control de los síntomas asmáticos		
En las últimas 4 semanas, el paciente ha estado:		Bien controlado	Parcialmente controlado	No controlado
• ¿Síntomas asmáticos diurnos más de dos veces/semana?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	} Ninguno de ellos	} 1–2 de ellos	} 3–4 de ellos
• ¿Algún despertar nocturno debido al asma?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• ¿Necesidad de uso de medicación para los síntomas* más de dos veces/semana?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• ¿Alguna limitación de la actividad debida al asma?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
B. Factores de riesgo para resultados adversos del asma				
Evaluar los factores de riesgo en el momento del diagnóstico y periódicamente, en especial en los pacientes que sufren exacerbaciones. Determinar el FEV ₁ al inicio del tratamiento, después de 3–6 meses de uso de tratamiento de control para registrar la mejor función pulmonar personal del paciente, y luego periódicamente para una evaluación continuada del riesgo.				
Factores de riesgo independientes potencialmente modificables para las exacerbaciones				El hecho de tener uno o varios de estos factores de riesgo aumenta el riesgo de exacerbaciones aun cuando los síntomas estén bien controlados.
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas asmáticos no controlados⁶⁸ • Uso excesivo de SABA (>1 x cartucho de 200 dosis/mes)⁶⁹ • ICS inadecuados: ICS no prescritos; mala adherencia;⁷⁰ técnica de uso del inhalador incorrecta⁷¹ • FEV₁ bajo, especialmente si es <60% del valor predicho^{72,73} • Problemas psicológicos o socioeconómicos importantes⁷⁴ • Exposiciones: tabaquismo;⁷³ exposición a alérgeno si está sensibilizado⁷³ • Comorbilidades: obesidad;⁷⁵ rinosinusitis;⁷⁶ alergia alimentaria confirmada⁷⁷ • Eosinofilia en esputo o sangre^{78,79} • Embarazo⁸⁰ 				
Otros factores de riesgo independientes importantes para las exacerbaciones				
<ul style="list-style-type: none"> • Haber estado intubado o en la unidad de cuidados intensivos por asma en algún momento⁸¹ • ≥1 exacerbación grave en los últimos 12 meses⁸² 				
Factores de riesgo para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo				
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de tratamiento con ICS⁸³ • Exposiciones: humo de tabaco;⁸⁴ sustancias químicas nocivas; exposiciones ocupacionales²⁸ • FEV₁ inicial bajo;⁸⁵ hipersecreción de moco crónica;^{84,85} eosinofilia en esputo o sangre⁸⁵ 				
Factores de riesgo para los efectos secundarios de la medicación				
<ul style="list-style-type: none"> • Sistémicos: OCS frecuentes; ICS a largo plazo, en dosis altas y/o potentes; estar tomando también inhibidores de P450⁸⁶ • Locales: ICS en dosis altas o potentes;^{86,87} mala técnica de uso del inhalador⁸⁸ 				

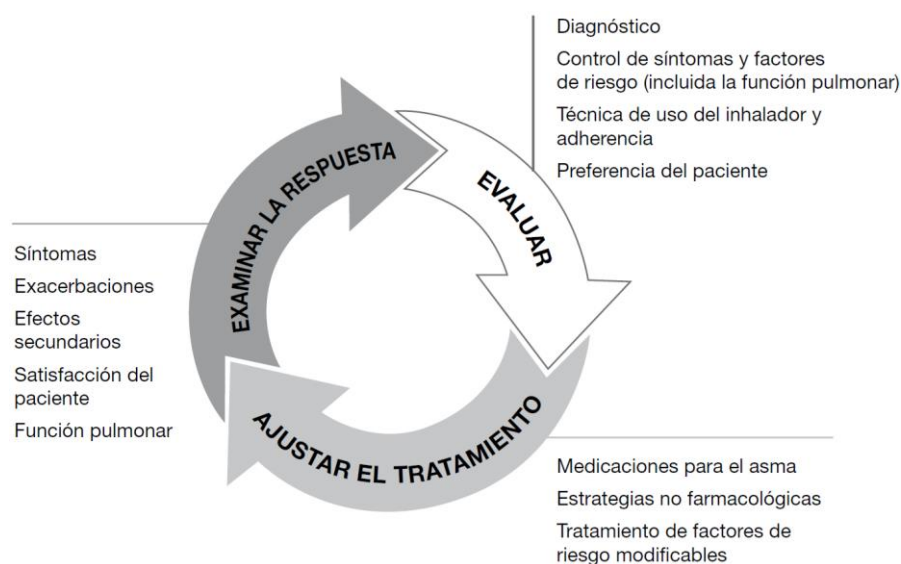
Fuente: GINA, 2017.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ICS: corticosteroide inhalado; OCS: corticosteroide oral; inhibidores de P450: inhibidores del citocromo P450 como ritonavir, ketoconazol, itraconazol; SABA: agonista beta2 de acción corta.

Manejo del asma basado en el control

En cuanto al manejo del asma basado en el control, la GINA (2017) propone que el tratamiento farmacológico y no farmacológico se ajusta mediante un ciclo continuo de evaluación, tratamiento y examen (figura 5).

Figura 5. Manejo del asma basado en el ciclo de control



Fuente: GINA, 2017.

La guía menciona, además, que el control de síntomas constituye una buena pauta de la reducción del riesgo de exacerbaciones. Cabe destacar que cuando se introdujeron los corticoesteroides inhalados (ICS) en el manejo del asma, se observó una mejora notable del control de los síntomas y la función pulmonar, y una disminución de las exacerbaciones y de la mortalidad relacionada con el asma. Sin embargo, también se mencionó que con otros tratamientos del asma o con pautas de tratamiento diferentes, y en pacientes con asma grave, puede haber una discrepancia entre las respuestas para el control de los síntomas y las exacerbaciones.

Asimismo, algunos pacientes continúan presentando exacerbaciones a pesar de los síntomas bien controlados, y en pacientes con síntomas persistentes existe el riesgo de efectos secundarios

si se continúan aumentando las dosis de ICS. Por lo tanto, en el manejo basado en el control, es preciso tener en cuenta ambos dominios, el de control del asma (control de los síntomas) y riesgo futuro (véase figura 3, p. 24) al elegir el tratamiento del asma y examinar la respuesta obtenida. (GINA, 2017).

Tratamiento Farmacológico

Broncodilatadores.

Antagonistas de receptores adrenérgicos β_2 .

Este grupo se encuentra dividido en dos formas:

1. Agonistas de corta duración de acción: en este grupo se encuentran entre los más importantes, el Salbutamol y Terbutalina.
2. Agonistas de larga duración de acción: en este grupo se encuentran el Salmeterol y Formoterol.

Estos medicamentos se prefieren a los que son no selectivos, para evitar en la medida de lo posible efectos adversos. Los receptores beta adrenérgicos se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias, en el epitelio, glándulas submucosas, pared alveolar, células con capacidad de liberar mediadores, entre otras. (Velázquez, 2009).

Por lo anterior es que estos fármacos funcionan no solo para la broncodilatación, sino también para la inhibición de mediadores y neurotransmisores, aumento del aclaramiento mucociliar, reducción de la permeabilidad microvascular y relajación del músculo liso de las vías respiratorias, por medio del aumento de la conductancia de los canales de potasio y, por ende, se hiperpolariza la membrana plasmática.

Según Velázquez (2013), estos medicamentos son los más utilizados años tras años, pues son eficientes y eficaces frente a cualquier estímulo broncoconstrictor, ya sean a nivel central como periférico. Además, a nivel científico no hay razones para tener preferencias sobre los agonistas selectivos; solamente actúan a distintos tiempos, por lo que se elige el que mejor funcione en un momento dado. Por ejemplo, el Salbutamol realiza su acción rápido, pero solo dura de 3 a 5 horas; por el contrario, el Salmeterol inicia lento, pero su duración es de aproximadamente, 12 horas.

Metilxantinas.

En las Metilxantinas se encuentra la Teofilina; su indicación fundamental es en el tratamiento del asma; su efecto lo realiza en la inhibición de las fosfodiesterasas de AMPc y GMPc, produciendo relajación. Además, la Teofilina tiene acción antiinflamatoria. Así mismo, este medicamento se utiliza en los asmáticos que necesitan tratamiento a largo plazo, siempre y cuando, por su estrecha ventana terapéutica, se monitoree sus niveles en sangre constantemente. (Cuenca, Honorato y Azanza, 2015).

Antimuscarínicos.

En este grupo de medicamentos se encuentra el Bromuro de Ipratropio, en forma inhalada, el cual posee actividad broncodilatadora, realizando el efecto en 30 minutos, con una duración de 4 a 8 horas. Debido a la cantidad de receptores muscarínicos (M_3) en las vías respiratorias es que es tan importante el uso de este medicamento, en el cual, además, en combinación con medicamentos agonistas B_2 , se observan aumentadas sus ventajas.

Antiinflamatorios.

Según Velázquez (2009), acerca de los antiinflamatorios en el asma:

Este grupo farmacológico podría resolver una inflamación bronquial preexistente o impedir el posterior desarrollo de la inflamación en el asma. Dado que son incapaces de revertir el broncoespasmo, no son útiles para el ataque agudo del asma, excepto las acciones agudas no genómicas descritas para los corticoides. (Velásquez, 2009, p. 737).

Inhibidores de la liberación de mediadores.

Según Velázquez (2009), el mecanismo de acción de este grupo farmacológico no está claramente dilucidado. Son estabilizadores del mastocito, de forma que impiden su desgranulación y, por lo tanto, la liberación de histamina, pero esta acción no es la única. Son capaces de afectar los macrófagos alveolares, por lo que impedirían el posterior reclutamiento de células inflamatoria en las vías respiratorias.

El cromoglicato (INTAL) y el nedocromilo (TILADE) se utilizan ante todo para tratar el asma bronquial leve o moderada y, concretamente, para evitar las crisis asmáticas; ambos son ineficaces en la terapéutica de la broncoconstricción una vez desencadenada. Cuando se inhala varias veces al día, el cromoglicato inhibe las respuestas asmáticas tardías a la estimulación antigénica o al

ejercicio. Con el uso regular por más de dos a tres meses, hay datos de disminución de la hiperreactividad bronquial, según se establece por la respuesta a la estimulación con histamina o metacolina. El nedocromilo casi siempre es más eficaz que el cromoglicato, tanto en modelos animales como en el ser humano. El uso del nedocromilo está aprobado para asmáticos de 12 años de edad en adelante, en tanto que el cromoglicato está aprobado para todas las edades. (Brunton, 2012).

Corticoesteroides.

Los glucocorticoides inhalados disponibles en la actualidad son derivados sintéticos de la molécula básica del hidro-cortisol. Según Álvarez (1999), en la década de los años sesenta, con la introducción de un halógeno en el núcleo esteroideo, se sintetizó un grupo de fármacos con elevada actividad tópica cutánea (triamcinolona, dexametasona y betametasona), a los cuales el autor llama “los verdaderos predecesores de los actuales esteroides inhalados”. (p. 213). Posteriormente, en sucesivas investigaciones, con la introducción de un éster o acetónido en posición 16α o $16\alpha-17\alpha$, consiguieron aumentar la absorción local cuando se incrementó el poder lipófilico de la sustancia. (Álvarez, 1999).

El mismo autor indica que el primer esteroide inhalado que se comercializó internacionalmente fue el dipropionato de beclometasona (DPB), el cual se desarrolló en la década de los años setenta, y fue pronto utilizado como medicamento de segunda línea en la terapia antiasmática. Posteriormente, se incorporaron otros compuestos de mayor actividad antiinflamatoria y con una mejor biotransformación (budesonida y fluticasona), y que al finalizar los años ochenta, al ser reconocida su capacidad para reducir la hiperactividad bronquial originada en el sustrato inflamatorio presente en el asma bronquial, los GCI pasaron a ocupar la primera línea de tratamiento antiasmático. (Álvarez, 1999).

Mecanismo de acción.

Velázquez (2009) describe a los corticoesteroides como los fármacos cuyo empleo está mejor establecido en el tratamiento antiinflamatorio del asma. Además, explica su acción de las siguientes maneras:

Los glucocorticoides, tras unirse a sus receptores intracelulares, se convierten en factores de transcripción capaces de modular la expresión genética, induciendo, entre otras acciones, la síntesis de lipocortina 1, polipéptido que inhibe la fosfolipasa A2 (enzima clave en la

producción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas), y disminuyen la formación de citocinas, como la IL-5, la IL-3 y el TNF- α . (Velásquez, 2009, p. 737).

Por su parte, Brunton (2012), en el libro “Goodman y Gilman”, describe el uso de glucocorticoides de la siguiente manera:

El asma es una enfermedad que se caracteriza principalmente por inflamación, hiperreactividad y broncoconstricción aguda de las vías respiratorias. Los glucocorticoides no relajan el músculo liso de dichas vías, de modo que tienen mínimo efecto en la broncoconstricción aguda. A diferencia de ellos, dichos agentes muestran singular eficacia para inhibir la inflamación de las vías mencionadas. Son muy pocos los mecanismos de reacción inflamatoria que no respondan a los efectos inhibidores de estos fármacos. Entre los mecanismos que contribuyen a su efecto antiinflamatorio en el asma están la modulación de la producción de citocinas y quimiocinas, la inhibición de la síntesis de eicosanoides, una notable inhibición de la acumulación de basófilos, eosinófilos y otros leucocitos en tejido pulmonar y la disminución de la permeabilidad vascular. La acción antiinflamatoria profunda y generalizada de esta categoría de fármacos explica por qué son los más eficaces para tratar el asma. (Brunton, 2012, p. 721).

Linus (s.f.), indica que los corticoides inhalatorios (ICS) son la terapia de primera línea en el tratamiento del asma bronquial, habiéndose demostrado su utilidad en evitar las hospitalizaciones, disminuir las consultas al servicio de urgencia, disminución de síntomas asmáticos, mejoría en las pruebas de función pulmonar y un estudio que demostró disminución en el riesgo de morir por asma.

De acuerdo con las nuevas directrices según Rachelefsky (2009), los corticoesteroides inhalados son la medicación más potente y constantemente eficaz para el control del asma a largo plazo en adultos y niños. Es la única clase de fármacos para la que se demuestra con regularidad que cumple los objetivos de la farmacoterapia del asma:

- Control (en condiciones ideales, prevención) de los síntomas de asma.
- Inversión de la obstrucción del flujo aéreo.
- Mejora de la calidad de vida.

- Disminución del número y gravedad de exacerbaciones del asma (y asistencia médica urgente asociada).

Clasificación de los glucocorticoides inhalados

Como se mencionó anteriormente, la triamcinolona, dexametasona y betametasona son considerados predecesores de los actuales esteroides inhalados, por lo que actualmente se conocen los siguientes derivados:

Dipropionato de beclometasona

Se trata de un derivado clorado, diéster 17α - 21α dipropionato, que se hidroliza en la vía aérea a monopropionato de beclometasona, con una mayor afinidad por el receptor esteroideo que su predecesor. (Álvarez, 1999).

Budesonida

Es un 16α - 17α acetalglucocorticoideno halogenado y estructuralmente relacionado con la 16α -hidroxiprednisolona, con un elevado cociente de actividad antiinflamatoria local frente a la sistémica, con una biotransformación hepática y potencia terapéutica superior a la del Dipropionato de beclometasona. (Álvarez, 1999).

Acetónido de triamcinolona

Es un derivado 17α acetónido con núcleo halogenado (fluorado), cuya actividad tópica es menor que la de la budesonida y el dipropionato de beclometasona. Los datos sobre su biotransformación no son muy conocidos. (Álvarez, 1999).

Flunisolide

Es un acetónido 16α - 17α con un núcleo fluorado en posición 6α , que presenta una actividad muy similar a la de la triamcinolona. (Álvarez, 1999).

Propionato de fluticasona

El propionato de fluticasona está relacionado con la estructura del Dipropionato de beclometasona y se diferencia de los preparados anteriores por su doble fluorinización en el anillo esteroideo (6α y 9α) y por una cadena lateral en posición 17α . Tiene una elevada afinidad por el receptor glucocorticoide y supera la actividad tópica de los anteriores. (Álvarez, 1999).

Aparte de los mencionados con anterioridad, Velázquez (2009), indica que en algunos países ya se encuentra comercializada la ciclesónida, un profármaco que, tras su inhalación, se convierte, por actividad de esterasas pulmonares, en un metabolito activo, efectivo una vez al día en asmáticos.

En Costa Rica, se encuentran disponibles en el mercado los siguientes glucocorticoides inhalados:

Tabla 5. Glucocorticoides inhalados disponibles en Costa Rica

Nombre genérico	Presentaciones	Nombres comerciales
Budesonida	100ugr/inhalación	Pulmicort®
	200ugr/inhalación	Miflonide®
Dipropionato de beclometasona	50ugr/inhalación	Becotide®
	250ugr/inhalación	Becloforte®
Dipropionato de beclometasona con hidrofluoroalcano como propelente (partícula más fina)	50ugr/inhalación	Qvar®
	100ugr/inhalación	
Propionato de fluticasona	50ugr/inhalación	Flixotide®
	125ugr/inhalación	
	250ugr/inhalación	

Fuente: “Guía para la detección diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención.” CCSS, 2006.

Tabla 6. Glucocorticoides inhalados combinados con β_2 -agonista disponibles en Costa Rica

Nombre genérico	Presentaciones	Nombres comerciales
Budesonida + Formoterol (Turbohaler)	80ugr-4.5ugr/inhalación	Symbicort®
	160ugr-4.5ugr/inhalación	
Beclometasona + Salbutamol	50ugr-100ugr/inhalación	Ventide®
Fluticasona + Salmeterol	100ugr-50ugr/inhalación	Seretide®
	250ugr-50ugr/inhalación	

Fuente: “Guía para la detección diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención.” CCSS, 2006.

Farmacocinética de los glucocorticoides.

Álvarez (1999) define como **índice terapéutico** “la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria (efectos deseables) y las acciones adversas en el nivel sistémico.” (p. 214). Por lo tanto, indica que este índice depende de 3 factores para cada tipo de esteroide inhalado:

Potencia antiinflamatoria del medicamento: según Álvarez (1999), la eficacia terapéutica local está influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del esteroide por el receptor, parámetros que son variables para cada tipo de glucocorticoide inhalado, por lo que indica lo siguiente:

El dipropionato de beclometasona tiene menor hidrosolubilidad y afinidad por el receptor que la budesonida, pero se comporta como una prodroga de su primer metabolito (monopropionato de beclometasona). Este se genera por hidrólisis en las vías aéreas y presenta una afinidad similar a la de la budesonida.

La budesonida es uno de los glucocorticoides con gran hidrosolubilidad y alta afinidad por el receptor; supera a la hidrocortisona. Por su poder lipofílico presenta una lenta liberación y una prolongada estimulación de los receptores locales.

El propionato de fluticasona, el más reciente esteroide inhalado, supera en afinidad a la dexametasona, al monopropionato de beclometasona, al flunisolide y a la budesonida, y llega a duplicar en potencia antiinflamatoria al dipropionato de beclometasona. (Álvarez, 1999, p. 215).

Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas: este factor refiere a la fracción del fármaco que alcanza el aparato respiratorio, y sus variables son dependientes de la técnica y del tipo de dispositivo inhalatorio empleado (cámaras espaciadoras de gran volumen, dispensadores de polvo seco y nebulizadores), que condicionan la proporción relativa de cada una de estas fracciones. (Álvarez, 1999)

Biodisponibilidad sistémica del preparado y actividad glucocorticoidea de sus metabolitos: La fracción oral que pasa al tracto GI tras quedar depositada en la orofaringe posterior a la inhalación, es absorbida a través del sistema porta, alcanza el hígado, en el que se produce su metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450 (efecto de primer paso hepático). Los glucocorticoides inhalados de última generación, como la fluticasona y la budesonida, poseen un

efecto metabólico elevado en el “primer paso”, lo que ocasiona una bajísima biodisponibilidad oral. (Álvarez, 1999).

Efectos adversos de los corticoesteroides.

Rodríguez (1999) indica que, con frecuencia, la utilización de glucocorticoides en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas, en ocasiones graves. Por vía sistémica, son numerosos los efectos secundarios que pueden llegar a ocasionar este grupo de fármacos; se pueden observar en la siguiente tabla:

Tabla 7. Efectos secundarios del tratamiento con Glucocorticoides a nivel sistémico

Clasificación	Efectos secundarios
Metabólicos	Obesidad central Intolerancia a la glucosa Coma hiperosmolar
Endocrinos	Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal Retraso del crecimiento Alteración del metabolismo calcio/fósforo Irregularidades menstruales
Musculoesqueléticos	Osteoporosis Necrosis avascular Miopatía
Cutáneos	Púrpura Estrías Acné Hirsutismo Retraso en la cicatrización de las heridas Adelgazamiento de la piel
Oculares	Cataratas subcapsulares posteriores Glaucoma
Sistema nervioso central	Alteraciones psiquiátricas Pseudotumor cerebral
Cardiovasculares y renales	Retención de sodio y agua Alcalosis hipocalémica Hipertensión arterial

Gastrointestinales

Úlcera péptica

Pancreatitis

Perforación intestinal

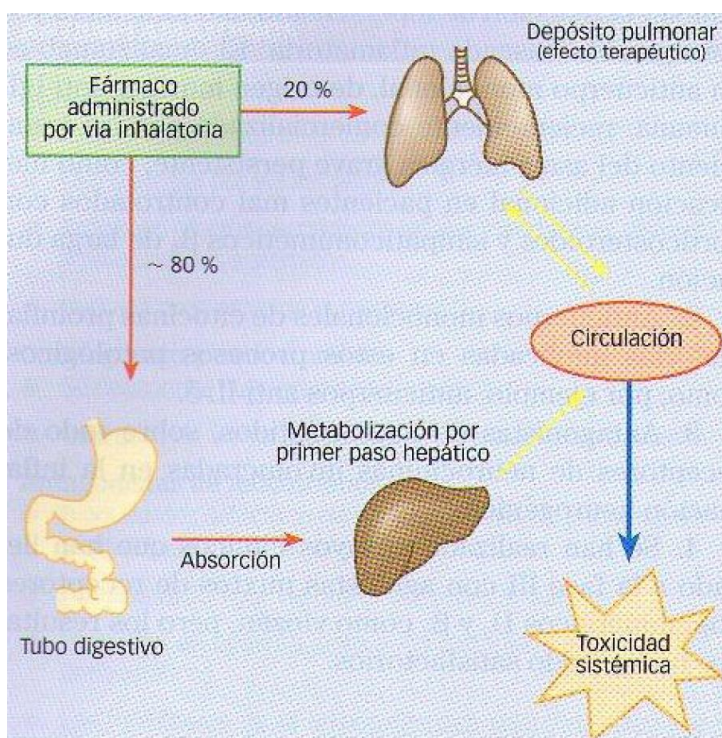
Inmunológicos

Disminución de la respuesta Inmune: infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos

Fuente: Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo. (Rodríguez, 1999).

Por otra parte, cuando se utilizan por vía inhalatoria, tanto Rodríguez (1999) como Velázquez (2009), concuerdan que solo se consigue el depósito pulmonar de aproximadamente el 20% de la dosis de glucocorticoides utilizada, y que del 80% restante, una parte variable se deglute (véase figura 6), existiendo disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco. Rodríguez (1999), menciona que existe evidencia que permite afirmar que los glucocorticoides inhalados pueden no ser inocuos, y que algunos de los efectos secundarios atribuidos de forma exclusiva a los corticoides administrados por vía general, deben ser tomados en cuenta cuando se decida su indicación en pacientes asmáticos. Por otra parte, Velázquez (2009) dice que la fracción que llega a depositarse en los pulmones es variable, dependiendo de la habilidad técnica del paciente y del tipo de dispositivo empleado.

Figura 6. Esquema simplificado de la biodisponibilidad terapéutica de los fármacos administrados por vía inhalatoria en el tratamiento del asma.



Fuente: Velázquez (2009).

Entre los efectos secundarios a nivel local se encuentran: candidiasis, disfonía, tos refleja y broncoconstricción, y siempre se recomienda enjuagar la boca después de su administración. Sin embargo, cuando se administran dosis elevadas, es posible, a la larga, causar efectos nocivos similares a los causados por la administración oral. (Velázquez, 2009).

Inhibidores de Leucotrienos.

La importancia de los leucotrienos (LT) en la patogénesis del asma ha motivado la investigación científica al desarrollo de moléculas capaces de inhibir la síntesis o de antagonizar sus receptores con el fin de brindar un mejor control esta patología.

Síntesis de Leucotrienos.

Mendoza y Gorena (2007) explican la biosíntesis de los leucotrienos de la siguiente manera:

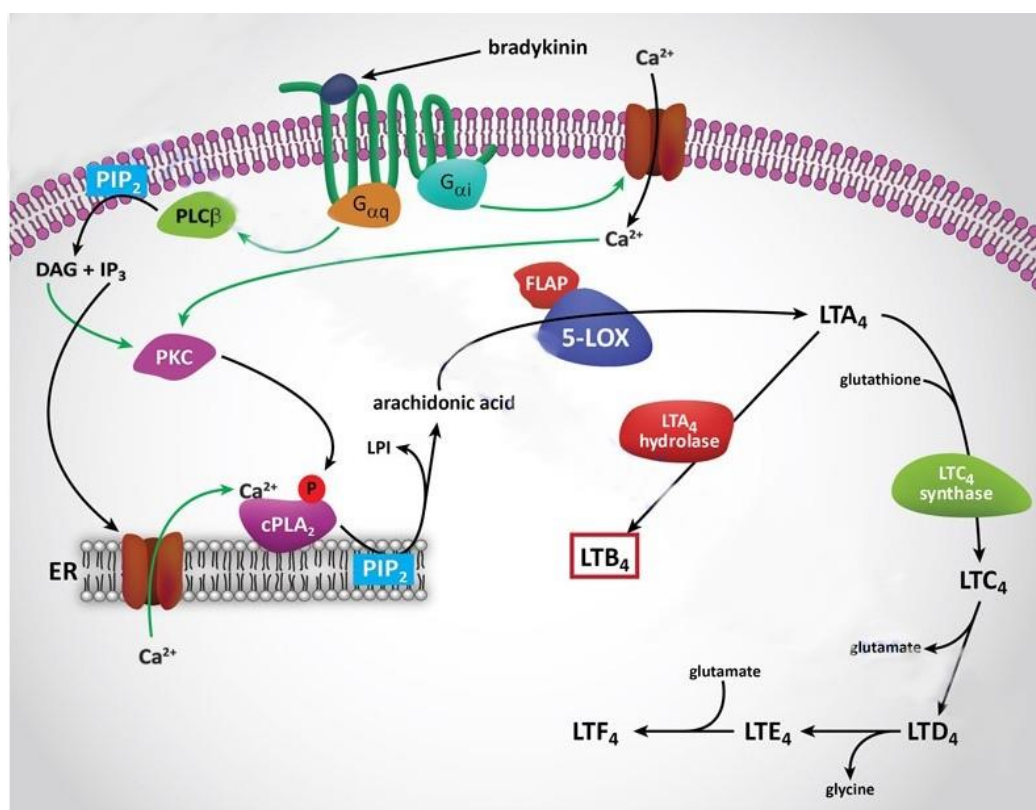
Los leucotrienos son producidos a partir del ácido araquidónico, ácido graso esencial de los fosfolípidos de membrana de muchos elementos celulares. El ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de membrana gracias a la acción de la fosfolipasa A2, puede ser metabolizado

mediante dos vías enzimáticas principales: ciclooxigenasa, de la cual derivan las prostaglandinas y tromboxanos y la de la lipooxigenasa, a través de la cual se forman los LT.

Mediante esta segunda vía metabólica el ácido araquidónico se transforma por acción combinada de la 5-lipooxigenasa (5-LO) y de su proteína activante (Five lipooxygenase Activating Protein-FLAP) a nivel de la membrana celular, en ácido 5-hidroxiperoxiicosatetraenoico (5-HPETE) y en LTA₄; este último compuesto resulta metabólicamente inestable y es transformado al interior de la célula en LTB₄ y LTC₄, respectivamente, por hidrólisis y síntesis.

Ambas moléculas son transferidas al espacio extracelular donde el LTC₄ es ulteriormente transformados en manera secuencial en LTD₄ y LTE₄; estos últimos tres compuestos caracterizados por la presencia de un residuo de cistina son denominados cistenil-leucotrienos o sulfidopeptidos-leucotrienos y son distintos del LTB₄ por estructura química y actividad biológica. Debido a que el LTE₄ no sufre ulteriores procesos de metabolización y es eliminado por el hígado y riñón, los niveles urinarios constituyen un índice confiable de liberación global sistémica de los cistenil-leucotrienos. (Mendoza y Gorena, 2007. p. 113).

Figura 7. Síntesis de los leucotrienos clínicamente relevantes a partir del ácido araquidónico.



Fuente: themedicalbiochemistrypage.org.

Varios estímulos (ejemplos: epinefrina, trombina y bradisinina) activan a la fosfolipasa A2 que hidroliza al ácido araquidónico en los fosfolípidos de membrana. Los leucotrienos se identifican como LT. Los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ y LTF₄ se conocen como peptidoleucotrienos, debido a la presencia de aminoácidos. Los peptidoleucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son componentes de la sustancia lenta de anafilaxis. El sufijo 4 en cada molécula se refiere al número de C=C que están presentes. (Mendoza y Gorena, 2007).

Actividad biológica de los leucotrienos.

El LTB₄ posee una potente actividad pro-inflamatoria debido a que induce el reclutamiento, activación y migración de neutrófilos, eosinófilos y monocitos; además estimula la formación de interleucina 5 a partir de los linfocitos T y consiente la liberación de interleucina 6 por parte de los monocitos; el efecto final es un aumento de la permeabilidad microvascular y de las secreciones mucosas. (Mendoza y Gorena, 2007).

Por otra parte, los cistenil-LT, en particular el LTC₄ y LTD₄, son potentes constrictores de las células musculares lisas de vías aéreas y de vasos sanguíneos, con una actividad cercana a 1000 veces superior a la de la metacolina e histamina; gracias a su mayor estabilidad metabólica el LTE₄ se caracteriza por una acción menos potente, pero más duradera. Los cistenil-LT poseen además otras funciones: estimulan la secreción de moco, aumentan la permeabilidad vascular, reducen la depuración mucociliar y muestran también complejas interacciones con otros mediadores inflamatorios, debido a que estimulan la producción de PAF en el endotelio basal y la liberación de los neuropéptidos endógenos, contribuyendo en tal modo al mantenimiento de la inflamación neurógena (véase tabla 8). (Mendoza y Gorena, 2007).

Tabla 8. Actividad biológica de los leucotrienos

Leucotrieno	Actividad Biológica
LTB₄	<ul style="list-style-type: none"> • Induce el reclutamiento, activación y migración de neutrófilos, eosinófilos y monocitos • Estimula la formación de interleucina 5 a partir de los linfocitos T y consiente la liberación de interleucina 6 por parte de los monocitos • Aumenta la permeabilidad microvascular y de las secreciones mucosas
Cistenil-LT: LTC₄, LTD₄ y LTE₄	<ul style="list-style-type: none"> • LTC₄ Y LTD₄ son potentes constrictores de las células musculares lisas de vías aéreas y de vasos sanguíneos, con una actividad cercana a 1000 veces superior a la de la metacolina e histamina • LTE₄ se caracteriza por una acción menos potente pero más duradera • Estimulan la secreción de moco • Aumentan la permeabilidad vascular • Reducen la depuración mucociliar • Contribuyen al mantenimiento de la inflamación neurógena.

Fuente: Mendoza y Gorena, 2007

Para entender el papel de los leucotrienos en la patogenia del asma, muchos estudios clínicos y experimentales demuestran que las células inflamatorias presentes en las vías aéreas son capaces

de producir leucotrienos. Además, los LT se encuentran aumentados en líquidos biológicos de pacientes asmáticos, y, por último, los LT participan en la broncoobstrucción en los asmáticos.

Las moléculas aprobadas para uso en humanos tienen características peculiares; presentan una actividad protectora contra la broncoconstricción inducida por estímulos específicos (ejercicio, hiperventilación de aire frío, inhalación de alérgenos y la ingestión de aspirina en pacientes sensibles a este fármaco) y manifiestan una acción broncodilatadora aditiva a la de los beta 2 agonistas. Además, Mendoza y Gorena (2007) también indican que varios estudios a mediano y largo plazo han demostrado que los antileucotrienos inducen un aumento de los valores de la funcionalidad respiratoria, limitan el consumo de otros fármacos antiasmáticos y mejoran la calidad de vida.

En su investigación, estos mismos autores subdividen a los antileucotrienos en cuatro clases en base al mecanismo de acción:

- Clase I: Inhibidores de la Flap.
- Clase II: Inhibidores de la 5-LO.
- Clase III: Antagonistas del LTB₄.
- Clase IV: Antagonistas de los cistenil-leucotrienos.

A su vez, los autores recalcan que las moléculas pertenecientes a las clases I y III todavía se encuentran en fase de experimentación y ninguna de estas ha sido utilizada en humanos, mientras que las clases II y IV poseen moléculas descritas en la mayoría de guías internacionales para el tratamiento del asma.

Clase II: inhibidores de la 5-LO. Inhibidores de la síntesis de leucotrienos:

La formación de los leucotrienos depende de la lipooxigenación del ácido araquidónico por acción de la enzima 5-lipooxigenasa. El zileutón es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de dicha enzima, y con ello inhibe la formación de todos los productos en que interviene, lo cual significa que, además de inhibir la formación de los cys-LT, el zileutón inhibe la formación del leucotrieno B₄ (LTB₄), un potente autacoide quimiotáctico, y también de otros eicosanoides que dependen de la síntesis de LTA₄. (Brunton, 2012).

El zileutón ha demostrado ser eficaz en numerosos ensayos clínicos; el fármaco atenúa la broncoconstricción inducida por desencadenantes específicos (inhalación de aire frío, ejercicio

físico y la administración de AAS en pacientes sensibles a la aspirina); sin embargo, otros autores sugieren que el fármaco no ha demostrado un efecto protector contra estímulos alérgicos. El fármaco se caracteriza por una semivida plasmática relativamente breve y, por lo tanto, necesita de al menos 4 administraciones diarias, aspecto que dificulta la adhesión al tratamiento. Es por este motivo y con el objetivo de reducir la frecuencia de las administraciones, que se encuentran en fase de estudio inhibidores de la 5-LO más selectivos y con semivida plasmática más larga. (Mendoza y Gorena, 2007).

Clase IV. Antagonistas de los cistenil-leucotrienos

Actúan en la forma de antagonistas competitivos de los receptores de dichos autacoides o por inhibición de la síntesis de esta serie de sustancias, antagonizan estos últimos inhibiendo selectivamente los receptores Cys-LT1. La importancia de los leucotrienos como mediadores inflamatorios en el asma es bien conocida y se estableció con la identificación de la denominada sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, con los péptido-leucotrienos o cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄). (Velázquez, 2009).

Estos leucotrienos ejercen sus acciones broncoconstrictoras y proinflamatorias a través, principalmente, de los receptores Cist-LT1, aunque existen otros receptores. El reciente descubrimiento de antagonistas selectivos y potentes del receptor Cist-LT1 ha permitido su incorporación a la clínica en el tratamiento del asma. Actualmente se utilizan montelukast (Singulair) y zafirlukast (Accolate). El pranlukast también se ha comercializado en otros países. (Velázquez, 2009).

Estos fármacos poseen una discreta actividad broncodilatadora (insuficiente para su uso en el tratamiento del broncospasmo agudo), pero sobre todo tienen actividad antiinflamatoria. Ambos, el montelukast y el zafirlukast, exhiben una rápida absorción oral con buena biodisponibilidad, elevada unión a proteínas plasmáticas (99%) y extensa metabolización hepática por isoenzimas del citocromo P-450. El tiempo de vida media del zafirlukast es aproximadamente de 10 horas y el del montelukast de 3-6 horas. (Brunton, 2012).

El zafirlukast gracias a sus características farmacocinéticas, puede ser suministrado dos veces al día. El suministro oral atenúa las reacciones inmediata y tardía después de estímulos alérgicos, además de reducir el número de linfocitos, basófilos y de macrófagos alveolares en fluidos de lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos de manera significativa. La utilización por al menos

6 semanas ha evidenciado mejoría con la dosis dependiente de los síntomas, funcionalidad respiratoria y de la utilización de broncodilatadores de acción corta, además de una reducción del costo sanitario, especialmente en adolescentes tratados por al menos 8 meses con dosis de 20 mg dos veces al día. (Mendoza y Gorena, 2007).

El pranlukast a dosis únicas han resultado eficaces en la prevención del espasmo bronquial inducido por estímulos alérgicos y en sujetos sensibles a la aspirina. Suministrado regularmente por un período de 6 semanas a dosis de 425 mg dos veces al día, el fármaco ha permitido una considerable disminución de la dosis de los corticoides, sin empeorar la funcionalidad respiratoria y sin variaciones significativas de los valores de la proteína catiónica de los eosinófilos y del óxido nítrico espirado. (Mendoza y Gorena, 2007).

Por último, en cuanto al montelukast, Mendoza y Gorena, (2007) aseguran en su estudio lo siguiente:

Es el único antagonista de los leucotrienos que posee un satisfactoria y amplia experiencia en la edad pediátrica numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la administración nocturna de 5 mg por dos meses en niños en edad escolar determina un incremento alto del FEV₁, menor uso de broncodilatadores, reducción del número de exacerbaciones, reducción de los eosinófilos periféricos y mejoría de la calidad de vida significativamente mayor que el placebo; el beneficio clínico del montelukast puede ser evidente a las 24 horas de inicio de su administración en niños de 2 a 5 años y es bien tolerado sin efectos adversos clínicamente significativos.

Otra ventaja la constituye la vía de administración oral que conlleva una elevada adhesividad al tratamiento, así como también su potente acción sistémica que determina una mayor eficacia terapéutica. (párrafos. 19 y 21)

En la tabla 9 se muestran los medicamentos antileucotrienos disponibles en Costa Rica para el año 2006, según la CCSS.

Tabla 9. Fármacos modificadores de leucotrienos disponibles en Costa Rica

Nombre genérico	Presentaciones	Nombres comerciales
Montelukast	4mg/tableta masticable(niño)	Singulair®
	5mg/tableta masticable (niño)	Ventilar®
	10mg/tableta	
Zafirlukast	20mg/cápsula	Accolate®
Pranlukast	225mg/comprimido	Azlaire®

Fuente: “Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención.” CCSS, 2006.

*El zileutón no se encuentra disponible en Costa Rica.

Categorías de medicaciones para el asma.

GINA (2017), categoriza las opciones farmacológicas para el tratamiento a largo plazo del asma de la siguiente manera:

Medicaciones de control: se emplean para el tratamiento de mantenimiento regular. Reducen la inflamación de las vías aéreas, controlan los síntomas y reducen los riesgos futuros, como los de exacerbaciones y disminución de la función pulmonar.

Medicaciones sintomáticas (de rescate): se proporcionan a todos los pacientes para un uso según las necesidades para aliviar los síntomas irruptivos, incluidos los del agravamiento del asma o las exacerbaciones. Se recomiendan también para la prevención a corto plazo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Reducir, y a poder ser, eliminar la necesidad de un tratamiento sintomático constituye un objetivo importante en el manejo del asma, y es una medida del éxito del tratamiento de esta enfermedad.

Tratamientos adicionales para los pacientes con asma grave: puede contemplarse su empleo cuando los pacientes presentan síntomas persistentes y/o exacerbaciones, a pesar de un tratamiento optimizado con dosis altas de las medicaciones de control (generalmente dosis altas de ICS y un LABA) y un tratamiento de los factores de riesgo modificables. (GINA, 2017, pp. 40-41).

Tratamiento de control inicial.

Según la GINA (2017), para obtener los mejores resultados posibles, el tratamiento de control diario regular debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico de asma, puesto que la evidencia existente sugiere que:

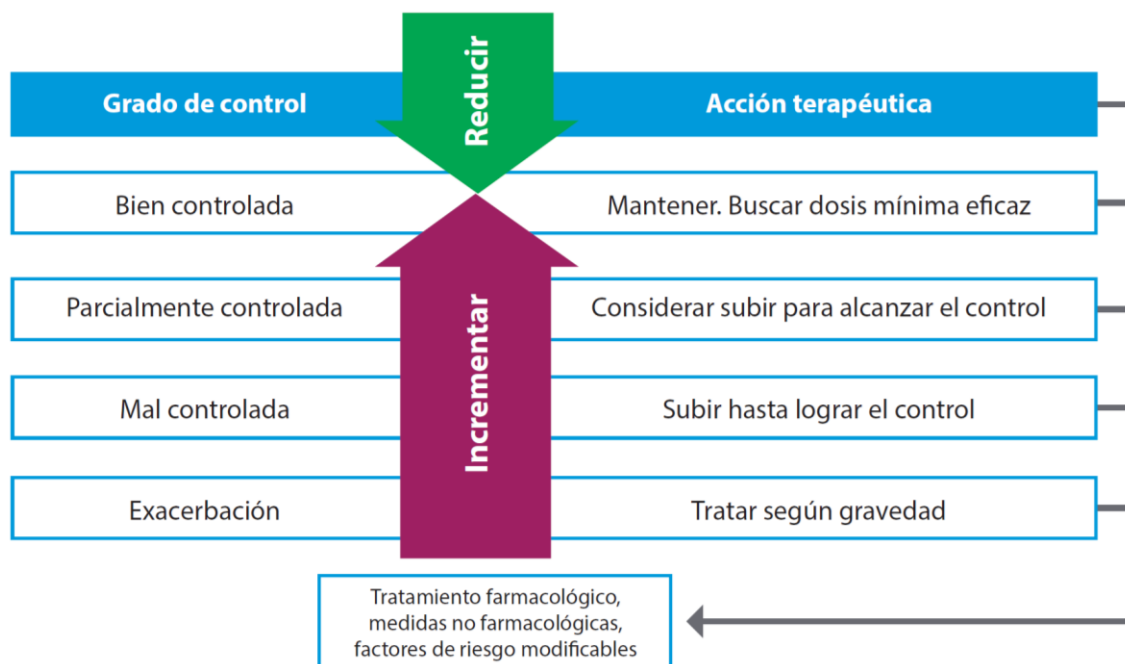
- Un inicio temprano de un tratamiento con dosis bajas de ICS en los pacientes con asma conduce a una mejoría de la función pulmonar superior a la obtenida si los síntomas han estado presentes durante más de 2–4 años. Un estudio ha puesto de manifiesto que, tras este periodo de tiempo, fueron necesarias dosis de ICS superiores, y se alcanzó una función pulmonar inferior.
- Los pacientes que no reciben tratamiento con ICS y sufren una exacerbación grave presentan una disminución de la función pulmonar a largo plazo superior a la de los pacientes que han iniciado ya un tratamiento con ICS.
- En los pacientes con asma ocupacional, la eliminación temprana de la exposición al agente sensibilizante y el tratamiento precoz aumentan la probabilidad de recuperación. (GINA, 2017, p. 41).

Abordaje escalonado para el ajuste del tratamiento del asma.

El tratamiento del asma se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado, las decisiones terapéuticas que se toman de manera continua se basan en un ciclo de evaluación, ajuste del tratamiento y examen de la respuesta. (GINA, 2017).

GEMA (2015), establece que esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva, que se trata al paciente para alcanzar el control, y que se le revisa periódicamente para mantenerlo. Además, debe examinarse la respuesta del paciente, y se reducirá escalonadamente el tratamiento una vez alcanzado un buen control.

Figura 8. Ajuste cíclico del tratamiento en función de la evaluación periódica del control.

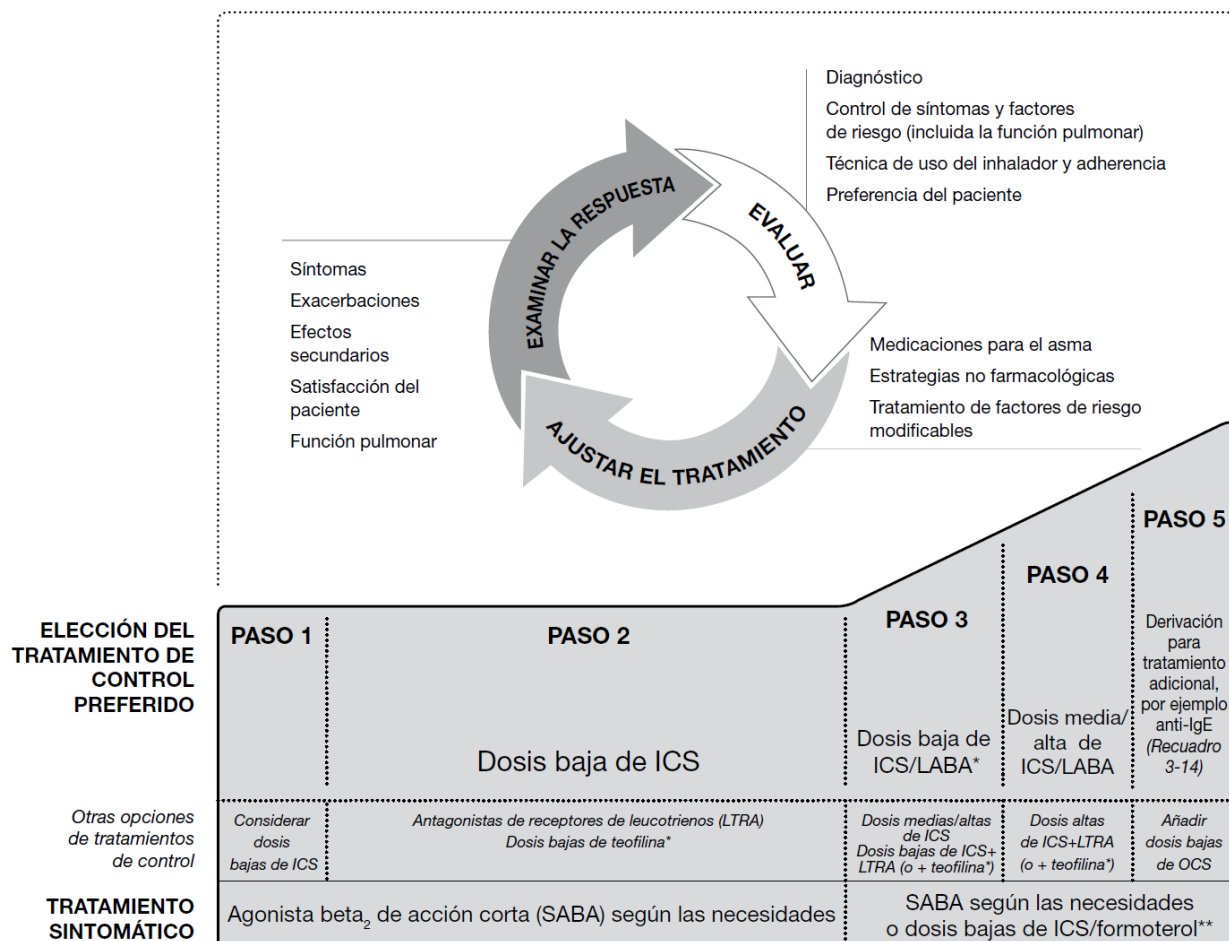


Fuente: GEMA, 2015.

GINA (2017), instituye que la medicación de control se ajusta al alza o a la baja siguiendo un método escalonado (figura 9) para alcanzar un buen control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones, limitación fija del flujo aéreo y efectos secundarios de la medicación. Una vez se ha mantenido un buen control del asma durante 2–3 meses, puede reducirse escalonadamente el tratamiento para identificar el tratamiento mínimo efectivo del paciente. (GINA, 2017).

Por otra parte, si un paciente presenta síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del uso de 2-3 meses de tratamiento de control, deben evaluarse y corregirse los problemas frecuentes antes de contemplar aumento alguno del nivel de tratamiento, lo cuales, según la literatura, son: técnica de uso del inhalador incorrecta; mala adherencia; exposición persistente en el hogar/trabajo a agentes como alérgenos, humo de tabaco, contaminación del aire en interiores o en el exterior, o medicaciones como betabloqueantes o (en algunos pacientes) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); comorbilidades que puedan contribuir a producir los síntomas respiratorios y la mala calidad de vida; o diagnóstico incorrecto. (GINA, 2017).

Figura 9. Abordaje escalonado para controlar los síntomas y minimizar el riesgo futuro.



Fuente: GINA, 2017.

ICS: corticosteroides inhalados; LABA: agonista beta2 de acción prolongada; OCS: corticosteroides orales; anti-IgE: tratamiento anti-inmunoglobulina E.

Véase tabla 10 para dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados.

Tabla 10. Dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados**Adultos y adolescentes (12 años o más)**

Fármaco	Dosis diaria (mcg)		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-200	>200–400	>400
Budesónida (DPI)	200-400	>400–800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160–320	>320
Propionato de fluticasona (DPI)	100-250	>250–500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100-250	>250–500	>500
Furoato de mometasona	110-220	>220–440	>440
Acetónido de triamcinolona	400-1000	>1000–2000	>2000
Niños de 6-11 años			
Dipropionato de beclometasona (CFC)*	100-200	>200–400	>400
Dipropionato de beclometasona (HFA)	50-100	>100–200	>200
Budesónida (DPI)	100-200	>200–400	>400
Budesónida (solución para inhalación por nebulizador)	250-500	>500–1000	>1000
Ciclesonida (HFA)	80	>80–160	>160
Propionato de fluticasona (DPI)	100-200	>200–400	>400
Propionato de fluticasona (HFA)	100-200	>200–500	>500
Furoato de mometasona	110	≥220 – <440	≥440
Acetónido de triamcinolona	400-800	>800–1200	>1200

Fuente: GINA, 2017.

CFC: propelente de clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: propelente de hidrofluoroalcano.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social en su “Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención” (2006), recomienda la terapia escalonada según el paso o grado de severidad de la siguiente manera:

Tabla 11. Medicación recomendada según el paso o grado de severidad

Grado de severidad	Medicación diaria	Otras opciones terapéuticas
Paso 1 Intermitente	No es necesaria	
Paso 2 Leve Persistente	Glucocorticoide inhalado (< de 500 ug Beclometasona o su equivalente)	Teofilina de liberación lenta Cromonas o; Modificadores de leucotrienos
Paso 3 Moderado Persistente	Glucocorticoide inhalado (500 a 1000ug de Beclometasona o su equivalente) + β 2 Agonista de acción β 2prolongada	Glucocorticoide inhalado (500 a 1000 ug de beclometasona o su equivalente) + • Teofilina de liberación lenta o • Glucocorticoide inhalado (500 a 1000 ug de beclometasona o su equivalente + β 2 agonista de acción prolongada V.O. ó • Glucocorticoide inhalado a altas dosis > de 1000 ug de beclometasona o equivalente o • Glucocorticoide inhalado > 1000 ug + modificadores de leucotrienos
Paso 4 Severo Persistente	Glucocorticoide inhalado (> 1000 ug.beclometasona o su equivalente) + β 2 agonista de acción prolongada + Una o más de las siguientes opciones si lo requiere: a)Teofilina de liberación lenta b)Modificadores de leucotrienos	

- c) β_2 agonistas de acción prolongada por vía oral
- d) Glucocorticoides vía oral

Fuente: “Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención.” CCSS, 2006.

La CCSS, además, indica en esta guía que se utilizará un β_2 agonista de acción corta como tratamiento para alivio rápido en los pasos 1, 2 y 3, y que no deberá excederse de 3 a 4 veces al día a menos que el paciente esté en crisis. Luego, para todos los pasos, una vez controlados los síntomas, el tratamiento debe mantenerse al menos 3 meses para luego hacer una reducción de los mismos tratando de mantener la mínima medicación requerida. (CCSS, 2006).

En cuanto a los medicamentos disponibles en el cuadro básico de la CCSS para el tratamiento del asma, estos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 12. Medicamentos antiasmáticos y broncodilatadores disponibles en el cuadro básico de la CCSS.

Código	Producto
23-15580	Salbutamol 4 mg(como sulfato) tabletas ranuradas.
23-1620	Teofilina (anhidra) 150 mg tabletas
23-1630	Teofilina (anhidra) A.P- 250 a 300 mg Tabletas ranuradas
23-3130	Aminofilina 250 mg IV Ampolla 10 ml
23-6310	Beclometasona Dipropionato Inhalador(100 ug por dosis)
23-6567	Ácido Cromoglicico 5 mg/dosis Inhalador Oral
23-7095	Bromuro de Ipratropio Monohidrato 0.02mg inhalador oral
23-7096	Bromuro de Ipratropio anhidro250mcg/ml Nebulizador
23-7500	Salbutamol 0.1 mg/dosis a Salbutamol base 01mg/dosis
23-7510	Salbutamol sulfato Jarabe
23-7520	Salbutamol 0.5% solución respiratorio(como Sulfato)
23-7600	Teofilina (Anhidra) 50mg/5ml elixir
23-1043	Montelukast 5mg y 10 mg tableta recubierta
23-7525	Formoterol fumarato 9mg/dosis o 12mg/dosis inhalación oral

Fuente: “Guía para la detección diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en la edad adulta y adulta mayor en el primer nivel de atención.” CCSS, 2006.

Como se observa en la lista anterior, el arsenal terapéutico, disponible en el cuadro básico de la CCSS para el tratamiento del asma, es muy limitado. Este ente cuenta solamente con Beclometasona Dipropionato como el único corticoesteroide inhalado, por lo que los pacientes no disponen de otras opciones más nuevas de corticoesteroides más potentes a menores dosis y que a su vez presentan menos riesgo de efectos adversos, como por el ejemplo la Fluticasona Propionato o la Budesonida.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describen las características de la presente investigación en cuanto al enfoque, fuentes de información, criterios de inclusión y exclusión, y categoría de análisis.

Esta investigación está dentro del paradigma de revisión bibliográfica. Day (2005), acerca de la revisión bibliográfica, establece que: “se realiza sobre un tema determinado en el que se reúnen, analizan y discuten informaciones publicadas. Se incluyen fuentes novedosas. Cualquier crítica que se realice se centrará en el aspecto científico de los trabajos conexos.” (p. 158).

Fuentes de información

Para la presente investigación se recopiló información a partir de 21 artículos científicos publicados dentro de los últimos 5 años. Estos artículos se obtuvieron principalmente a partir de bases de datos en línea como PUBMED, MEDLINE, EBSCO, Binasss y SciELO. Adicionalmente, también se extrajo información de bibliotecas de diferentes universidades de Costa Rica como las de la Universidad de Costa Rica, Universidad Internacional de las Américas y Universidad Iberoamericana.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos 5 años (entre 2012-2017).
- Publicaciones acerca del control de la enfermedad del asma bronquial.
- Estudios comparativos acerca del uso de leucotrienos y corticosteroides.
- Artículos acerca del uso de antileucotrienos.
- Artículos acerca del uso de corticosteroides.

Criterios de exclusión

- Artículos con más de 5 años de antigüedad (antes del 2012).
- Artículos acerca de otras patologías aparte del asma.
- Estudios del asma acerca de otras líneas de tratamiento no relacionados con el uso de antileucotrienos y corticosteroides.
- Estudios relacionados con la fase aguda del asma.

Tabla 13. Cuadro de Variables

- 1. Objetivo Específico: comparar la eficacia de los fármacos modificadores de leucotrienos y los corticoesteroides inhalados como monoterapia y terapia combinada en el control del asma.**

Variable	Definición conceptual	Instrumento	Operacionalización
1.1 Monoterapia	Se refiere al uso de un solo medicamento para tratar una enfermedad o trastorno, en este caso, del asma bronquial.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.
1.2 Terapia combinada	Terapia que combina más de un medicamento para tratar una enfermedad. Administración conjunta de dos o más medicamentos.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.

- 2. Objetivo Específico: identificar los fenotipos de asma y poblaciones especiales a las cuales se ajustan mejor los fármacos modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados.**

Variable	Definición conceptual	Instrumento	Operacionalización
2.1 Fenotipos del asma	Son aquellas agrupaciones reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas de pacientes asmáticos.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.
2.2 Poblaciones especiales	Son pacientes con características especiales en la patología del asma bronquial.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.

3. Objetivo Específico: determinar los factores que modifican la eficacia de modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados.

Variable	Definición conceptual	Instrumento	Operacionalización
3.1 Vía de administración	Es la ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos farmacológico, ya sea de acción local o sistémica.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.
3.2 Adherencia al tratamiento	Cumplimiento del tratamiento; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito, y la persistencia; tomar la medicación a lo largo del tiempo.	Artículo científico.	Análisis de artículos científicos.
3.3 Efectos adversos	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.		

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Variable 1.1. Monoterapia

Acevedo, Cano, López y Viola (2014), autoras del artículo “Tratamiento controlador del asma: montelukast versus fluticasona”, realizan una revisión bibliográfica de artículos científicos en bases de datos para comparar el tratamiento con ambos fármacos, en el cual concluyen que el corticoesteroide inhalado es más efectivo como monoterapia para el tratamiento de control del asma frente al antileucotrieno, por lo que se le considera la terapia de primera línea.

Lo anterior impacta en esta investigación, al hacer una comparación directa entre los dos fármacos de mayor importancia farmacológica actual, como son la fluticasona como corticoesteroide inhalado y el montelukast como antagonista de receptores de leucotrienos. Esta revisión bibliográfica muestra cómo sigue siendo la fluticasona más efectiva que el montelukast en monoterapia. Sin embargo, sirve de punto de referencia para considerar ambos fármacos como una terapia complementaria, administrándolos concomitantemente.

Chauhan y Ducharme (2012), aseguran que los antileucotrienos sirven como monoterapia alternativa a los corticosteroides inhalados en el manejo del asma recurrente y/o crónica. Estos autores buscaron determinar la seguridad y eficacia de los antileucotrienos en comparación con corticosteroides inhalados como monoterapia en niños y adultos con asma. En su investigación incluyeron un total de 65 estudios clínicos randomizados que compararon el uso de ambos grupos terapéuticos como monoterapia por un periodo mínimo de cuatro semanas en pacientes con asma mayores de 2 años. Los autores concluyen que, como monoterapia, los corticosteroides inhalados mostraron una superior eficacia que los antileucotrienos en adultos y niños con asma persistente; esta superioridad es particularmente marcada en pacientes con obstrucción aérea moderada.

En las crisis asmáticas, las vías aéreas se estrechan debido a espasmos musculares (broncoespasmo), inflamación y secreciones de moco. Este estrechamiento resulta en problemas de respiración, sibilancias y tos. Es por esta razón que los corticosteroides inhalados son considerados el patrón de oro para reducir la inflamación de vías aéreas tanto en niños como en adultos asmáticos, mientras que los antileucotrienos son una opción antiinflamatoria que puede traer menores efectos adversos que los corticosteroides inhalados. Sin embargo, varios estudios

sugieren que los antileucotrienos son seguros, pero menos efectivos que una dosis baja de corticosteroides inhalados.

En otro estudio correspondiente a este mismo tema, Zhang, Jia, Lv, Gibson y Wang (2014), hacen un resumen y meta-análisis del Montelukast para la prevención y tratamiento de las exacerbaciones de asma en adultos. El estudio fue diseñado para explorar la evidencia del montelukast como primera línea de tratamiento en prevenir y tratar las exacerbaciones asmáticas en adultos asmáticos.

En comparación con el placebo, los pacientes con asma crónico recibiendo montelukast redujeron el número de exacerbaciones significativamente. Sin embargo, el montelukast fue inferior que los corticosteroides inhalados o la combinación de ICS más un beta₂ agonista de larga duración (LABA), como terapia de primera línea. En cuanto al asma agudo, el montelukast mejoró la función pulmonar al mejorar el pico de flujo espiratorio; también redujo la ingesta de corticosteroides sistémicos, y a su vez causó menores efectos adversos. Por último, el meta-análisis sugiere que el montelukast puede reducir significativamente las exacerbaciones leves, moderadas y en cierta parte severas en el asma leve a moderada, pero con menor eficacia que los ICS o un ICS más LABA.

Variable 1.2: Terapia combinada

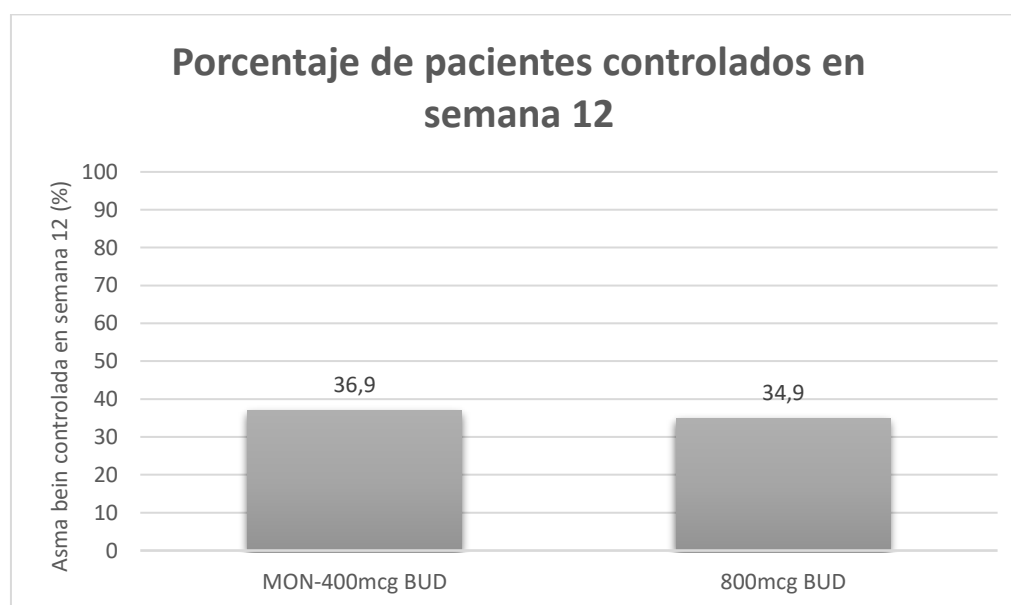
En el “Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology”, Cao et al. (2012), hacen una comparación de los antagonistas de receptores de leucotrienos en adición a corticoesteroides inhalados, entre los corticoesteroides inhalados solamente, donde buscan revisar la evidencia de los riesgos y beneficios de los corticoesteroides inhalados más antileucotrienos en comparación con el corticoesteroide por sí sólo. En este estudio, los autores llegan a la conclusión de que en adultos con asma leve a moderado, aunque los efectos fueron mínimos, se recomienda la combinación de corticoesteroide inhalado-antileucotrieno, cuando se compara a los efectos obtenidos con la misma dosis de corticoesteroide como monoterapia.

Esta evidencia del uso de ambas terapias combinadas demuestra los beneficios del uso combinado de los dos grupos terapéuticos estudiados. Esta investigación sirve para reforzar la teoría de que usar ambos medicamentos a bajas dosis es mejor que utilizar solamente uno a dosis

más altas, ya que se expresan menos los efectos adversos, consiguiendo inclusive un mejor efecto terapéutico a menores dosis.

En otro estudio, Ye et al. (2015) estudiaron la eficacia de adicionar montelukast a una dosis baja de corticosteroides inhalados (Montelukast-400mcg Budesonida) versus el incremento de a una dosis media del corticosteroide inhalado en monoterapia (800 mcg Budesonida). El estudio paralelo, abierto y randomizado fue llevado a cabo durante 12 semanas, en un total de 140 pacientes adultos mayores repartidos en 70 personas por grupo, donde el principal objetivo era determinar la tasa de pacientes que alcanzaban un estado bien controlado del asma. Adicionalmente, monitorearon las exacerbaciones de asma, células inflamatorias en esputo, prueba de control del asma y reacciones adversas. Los resultados se muestran en la siguiente figura:

Figura 10. Porcentaje de pacientes que alcanzaron el asma bien controlado en la semana 12 de tratamiento.



Fuente: Ye et al., 2015.

Los resultados de este estudio indicaron que el montelukast agregado a la budesonida inhalada a 400mcg/día (36,9%) no fue inferior a la monoterapia con 800mcg/día de budesonida inhalada (34,9%), en el control del asma en un periodo de 12 semanas de tratamiento. Los autores comentan que estos resultados son compatibles con otros estudios que indican que agregar montelukast a un corticosteroide inhalado mejora el control del asma leve a moderado en comparación con el

corticosteroide solo. También se notó que fueron más frecuentes las exacerbaciones de asma y tener recurrir al uso de corticosteroides orales en los sujetos del grupo de dosis de 800 mcg de budesonida sola que el grupo de montelukast junto con 400 mcg de budesonida.

Este anterior estudio demuestra que la adición de montelukast a corticosteroides inhalados tiene un efecto similar en el control del asma que una dosis incrementada del corticosteroide. Además, se puede concluir que esta terapia combinada de inhibidor de leucotrienos más corticosteroide inhalado a dosis baja es una buena opción de tratamiento para pacientes con asma leve que no logran ser bien controlados con la dosis baja de corticosteroide en monoterapia.

Variable 2.1: Fenotipos del asma

Asma alérgica.

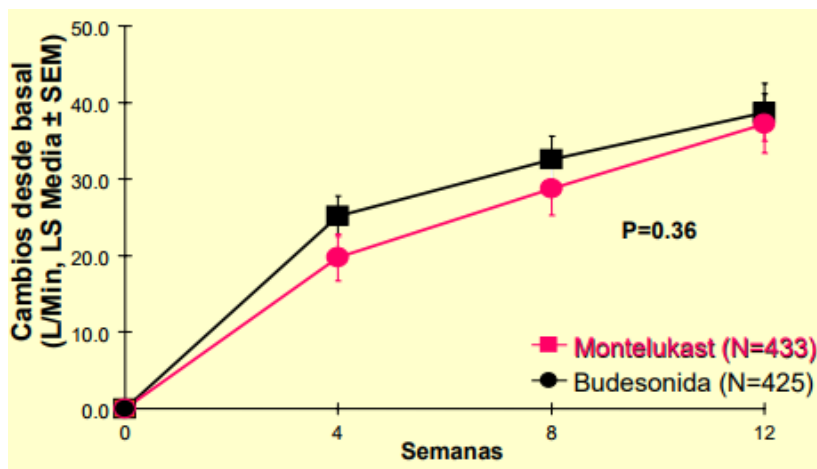
Prieto (2012), hace un análisis de un estudio llamado COMPACT, realizado aleatoriamente, doble ciego, donde se quería analizar si la adición al tratamiento de budesonida 800ug de montelukast 10mg, era más efectivo que una monoterapia de budesonida de 1600ug, por un periodo de 12 semanas. En el mencionado estudio se compararon los tratamientos en dos grupos de pacientes: pacientes con asma y rinitis alérgica, definida por una historia positiva y un diagnóstico del médico; y otro grupo por pacientes con asma sin una historia y diagnóstico médico de rinitis alérgica.

El investigador de este ensayo, relata que lo cisteinil leucotrienos son mediadores importantes en la obstrucción nasal, siendo el LTD₄ aproximadamente 5.000 veces más potente que la histamina en la mediación de respuestas nasales y pulmonares de la enfermedad alérgica respiratoria. En el estudio se realizaron provocaciones nasales con dosis seriadas crecientes de LTD₄, histamina o antígeno, encontrando que la provocación con cisteinil leucotrienos aumenta la rinorrea en la rinitis alérgica.

Entre los resultados obtenidos, compararon la mejora en la función pulmonar con ambos medicamentos al determinar el pico de flujo espiratorio (PEF) de la mañana, entre los pacientes de ambos grupos con montelukast y budesonida. A nivel de población global, en la cual se incluyen tanto pacientes asmáticos con rinitis alérgica como los pacientes asmáticos no alérgicos, se observó una mejoría levemente superior a corto plazo (alrededor de la cuarta semana) con el corticosteroide

inhalado. Sin embargo, al cabo de las 12 semanas los resultados de ambos tratamientos fueron casi similares en cuanto a la mejoría del PEF de la mañana (véase figura 11).

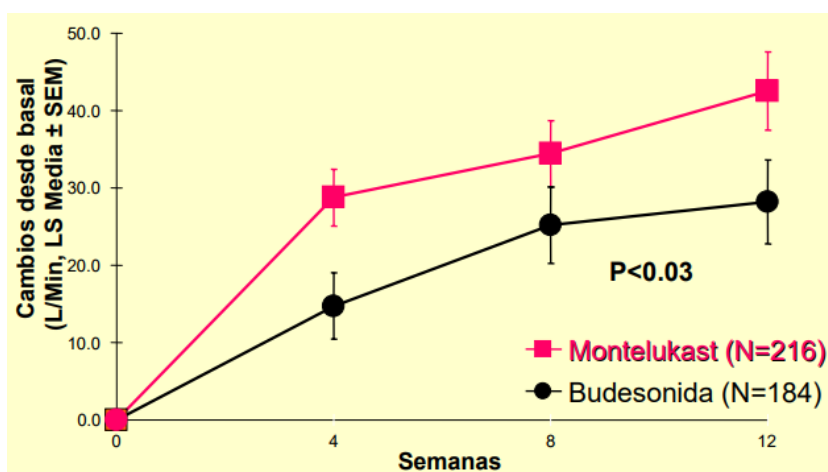
Figura 11. Mejoría del PEF de la mañana en la población global del estudio COMPACT



Fuente: Prieto, 2012.

Por otra parte, en el grupo de pacientes asmáticos y riniticos sí se observó una respuesta mucho más marcada con el tratamiento con montelukast, en comparación con la respuesta con la budesonida (véase figura 12). Estos resultados sirven de evidencia para demostrar que el montelukast es bastante efectivo en pacientes con asma y enfermedad alérgica respiratoria, ya que los cisteinil leucotrienos son potentes mediadores involucrados en la inducción de las manifestaciones nasales y pulmonares de estas enfermedades.

Figura 12. Mejoría del PEF de la mañana en la población asmática y rinitica del estudio COMPACT



Fuente: Prieto, 2012.

Conjuntamente, diferentes estudios demostraron la eficacia del montelukast en el tratamiento de los síntomas tanto nasales, oculares como pulmonares, inducidas por la sensibilización a alérgenos inhalados, por lo cual el montelukast puede ser una buena opción para tratar conjuntamente todas las manifestaciones clínicas inducidas por la sensibilización a alérgenos inhalados, que conlleve síntomas no solo pulmonares, sino nasooculares.

Asma inducida por aspirina

Respecto a este fenotipo de asma, Buchheit y Laidlaw (2016), en su artículo “Actualización en el manejo de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina”, recomiendan que en este tipo de patologías, debido a su mecanismo de producción en el cual ocurre una sobreexpresión de los receptores Cyst-LT1 mediado por leucocitos en la mucosa nasal, los medicamentos que inhiben la síntesis de leucotrienos (Zileuton) o antagonizan los receptores de leucotrienos (Montelukast), ocasionalmente bloquean la respuesta broncoconstrictora hacia la aspirina.

Los mismos autores recomiendan que los modificadores de leucotrienos deben formar parte del tratamiento de todos los pacientes con asma moderada a severa e inducida por aspirina, para contrarrestar la irregular producción de leucotrienos y para proteger a los pacientes de exacerbaciones severas debido a exposiciones accidentales a AINE.

Buchheit y Laidlaw (2016) también comentan que en un estudio realizado en pacientes con asma moderada a severa inducida por aspirina, con un tratamiento de control a base de corticosteroides inhalados (beclometasona o budesonida), la adición de un modificador de leucotrienos (en este caso Zileuton) resultó en una mejoría en la función pulmonar, una disminución en el uso de B₂ agonistas de corta duración para aliviar los síntomas, redujo las exacerbaciones del asma y mejoró la calidad de vida.

Asma inducida por ejercicio.

Se realizó un estudio clínico por Duong et al. (2012), el cual fue cruzado, doble ciego, de cuatro periodos, controlado por placebo y aleatorizado, realizado en dos períodos entre marzo 2007 y junio de 2009, en el cual se incluyó pacientes con una historia de asma diagnosticada por el médico durante más de 6 meses, entre edades de 8 a 35 años. Hubo un intervalo de aclaramiento de 4 a 6 semanas entre períodos para permitir el retorno de las respuestas de ejercicio a los niveles de pretratamiento. Los cuatro pilares de tratamiento utilizados fueron: montelukast sódico 5mg para menores de 15 años o 10mg para adultos, budesonida 200ug dos veces al día, montelukast y budesonida en combinación, y con placebos coincidentes.

En el estudio anterior se encontró que la dosis media de budesonida (400mcg/día) tuvo un efecto comparable con el montelukast para controlar la broncoconstricción inducida por el ejercicio, pero la combinación de ambos fue aún mejor, brindando una recuperación más rápida. Además, concluyen que los inhibidores de leucotrienos han demostrado ser importante en la broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE) y que son comparables con una dosis media de corticoesteroides inhalados, donde se observa que tienen un 50% de protección en los pacientes con esta condición. Sin embargo, la terapia combinada ofreció el beneficio agregado de una menor duración y tiempo de recuperación de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Otro estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado por Stelmach, Ozarek, Zaczeniuk y Stelmach (2015), se determinó el efecto del montelukast añadido a la terapia de mantenimiento de los esteroides inhalados durante el año escolar en niños con asma, en la cual se quiso determinar si se modificó la frecuencia de exacerbaciones, función pulmonar, síntomas del asma, la reducción de la dosis de los ICS y broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE).

Para el estudio anterior se tomaron en cuenta 66 niños de 6 a 14 años, alérgicos a los ácaros del polvo doméstico. Se concluyó que los síntomas del asma se observan mayormente disminuidos tras la adición de un inhibidor de leucotrienos en una terapia concomitante con dosis bajas de ICS; este tratamiento combinado resultó una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones y protección frente a la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Por lo anterior, es sumamente beneficioso complementar el tratamiento base del asma con montelukast en niños asmáticos durante el año escolar, e intentar evitar las dosis altas de los ICS y, por consiguiente, sus efectos adversos, disminuir exacerbaciones y lograr un mejor control de los síntomas inducidos por el ejercicio.

Variable 2.2: Poblaciones Especiales

Asma en adultos mayores.

En un estudio realizado en Cuba por Brocard, Proenza, Guillén y Tamayo (2015), estudiaron la eficacia del montelukast en adultos mayores. Todos los adultos en estudio presentaban asma bronquial persistente, donde se analizó el uso de montelukast para mejorar los síntomas de disnea, tos nocturna y sibilancias. En los resultados del estudio se comenta que antes del tratamiento con montelukast, los síntomas estaban presentes en el 100% de los pacientes, y al evaluar los síntomas 3 meses después, se encuentra que disminuyeron notablemente, donde solo 5 pacientes, equivalentes a un 25%, mantuvieron las sibilancias; mientras que la disnea y la tos nocturna se mantuvo solamente en 4 pacientes, representado un 20%, quedando demostrada la eficacia del tratamiento con montelukast en ancianos.

Posteriormente, en el mismo estudio, relacionan el tratamiento farmacológico previo en los adultos mayores asmático y lo comparan con el tratamiento después del montelukast. Del total de pacientes, todos tenían esteroides y broncodilatadores en su tratamiento previo. Después del tratamiento con montelukast a los 3 meses posteriores, lograron eliminar los esteroides en un 30% de los pacientes y en el otro 70% lograron reducir la dosis, mientras que, con el broncodilatador, lograron eliminarlo en el 70% de los pacientes. (Brocard, Proenza, Guillén y Tamayo, 2015).

Por último, en este estudio en adultos mayores, los autores determinaron el control del asma bronquial con el montelukast. Del 100% de los adultos mayores en estudio, un 30% se encontraba no controlado, un 70% parcialmente controlado, mientras que ningún paciente estaba completamente controlado. Luego del tratamiento por 3 meses con montelukast, un 70% de los pacientes pasó a estar controlado, mientras que un 5% quedó parcialmente controlado y solo un 5% no fue controlado con el tratamiento. (Brocard, Proenza, Guillén y Tamayo, 2015).

En la interior investigación se logra demostrar la eficacia de un inhibidor de leucotrienos como el montelukast en una población muy difícil de tratar, como los son los adultos mayores. Hay que recordar que este grupo de pacientes presentan cambios fisiológicos importantes que modifican la respuesta de muchos tratamientos, además de ser pacientes generalmente polimedificados, en los cuales lograr obtener un efecto terapéutico con la menor cantidad de medicamentos y dosis es muy trascendente; por eso la importancia de montelukast de lograr eliminar los esteroides y broncodilatadores en algunos pacientes o la disminución de sus dosis.

En otro estudio, realizado por Bozek, Warkocka-Szolysek, Filipowska-Gronsk y Jarzab (2012), se determina 512. En este estudio un total de 512 adultos mayores de 60 años fueron observados por 24 meses de tratamiento, los primeros 12 meses utilizando corticoesteroides inhalados junto con un β_2 -agonista de larga duración, y los segundos 12 meses se les agregó la terapia con montelukast oral a dos tercios de los pacientes, dejando el último tercio representando un grupo de control.

El principal objetivo del estudio era determinar el porcentaje de días sin síntomas de asma en los primeros 12 meses, y luego comparar los resultados con los 12 meses después de agregar montelukast a la línea de tratamiento. Los investigadores obtuvieron como resultados que, durante el primer año de tratamiento, se observó un incremento en el porcentaje de días asintomáticos de un 50.1% a 62.1%, así como una disminución en el porcentaje de días utilizando un β_2 -agonista de corta duración, de 52.2% a 46.8%. Las diferencias en comparación con los posteriores 12 meses tras agregar montelukast como tercera línea de tratamiento fueron significativamente mayores, ya que disminuyeron tanto los días sin síntomas y los días utilizando un β_2 -agonista de corta duración, en un 78.4% y 39.5% respectivamente, como se muestra en la tabla 13. (Bozek, Warkocka-Szolysek, Filipowska-Gronsk y Jarzab, 2012).

Tabla 14. Efecto en la disminución de síntomas y del uso de β_2 -agonistas en pacientes ancianos tras administrar montelukast como tercera línea de tratamiento

Tratamiento	% de días sin síntomas	% de días utilizando un β_2 -agonista de corta duración
Tratamiento con ICS + LABA (meses 0-12)	62.1 %	46.8%
Tratamiento con ICS + LABA + Montelukast (meses 12-24)	78.4%	39.5%

Fuente: Bozek, Warkocka-Szolysek, Filipowska-Gronsk y Jarzab, 2012.

ICS: Corticosteroides inhalados

LABA: β_2 -agonistas de larga duración

El anterior estudio respalda la eficacia de utilizar un modificador de leucotrienos tanto en conjunto con un corticosteroide inhalado como un β_2 -agonista de larga duración, para disminuir los síntomas del asma en el paciente. Una vez controlados los síntomas en el paciente, se puede buscar disminuir las dosis de los medicamentos o ir quitando líneas de tratamiento, para ir bajando pasos en la terapia escalonada del control del asma.

Asma en niños.

En un análisis de estudios clínicos realizado por Scaparrotta et al. (2012), se compara la eficacia del montelukast versus corticosteroides inhalados en estudios aleatorios y controlados en población pediátrica. Los autores encuentran aproximadamente seis estudios que respaldan que la eficacia del montelukast no es inferior en comparación con los corticosteroides inhalados. Sin embargo, en contraste, también encuentran otros estudios que sugieren que el montelukast presenta una menor eficacia que los corticosteroides inhalados.

Los investigadores llegan a la conclusión, por consenso, de recomendar los corticosteroides inhalados como la primera línea de tratamiento para el control del asma persistente, por su

capacidad de mejorar los síntomas, función pulmonar, hiperreactividad de las vías aéreas y la severidad de las exacerbaciones del asma. Sin embargo, también establecen que los modificadores de leucotrienos representan una alternativa de primera línea para el asma persistente, debido a que la evidencia respalda el uso oral de montelukast como una terapia inicial controladora, al proporcionar broncoprotección y reducir la inflamación de la vía aérea. (Scaparrotta et al., 2012).

Además, los autores consideran que si el control con corticosteroides inhalados es inadecuado a dosis bajas después de 1-2 meses, un incremento de la dosis o una terapia adicional con inhibidores de leucotrienos debe ser considerada. El montelukast es una terapia adicional útil a los corticosteroides, ya que los mecanismos de acción de las dos drogas son diferentes y complementarios. Por otra parte, el montelukast puede ser una gran alternativa para controlar los síntomas asmáticos de manera segura, administrada oralmente, y siendo un agente no esteroideo para tratar el asma persistente leve. (Scaparrotta et al., 2012).

Asma en embarazadas

Maselli, Adams, Peters y Levine (2013), investigaron acerca del manejo del asma durante el embarazo. En su reporte, indican que el asma es la enfermedad crónica que más afecta en el embarazo. Los cambios en la fisiología pulmonar durante el embarazo incluyen ventilación incrementada, capacidad residual disminuida, incrementada producción de moco, hiperemia de la mucosa de las vías aéreas y edema. Condiciones que pueden agravar el asma como la alergia rinitica y la enfermedad de reflujo gastroesofágico deben ser tratadas agresivamente. Acerca de este estudio se planea resumir los efectos de los corticosteroides y los modificadores de leucotrienos en el control del asma en esta población especial.

Para el control del asma durante el embarazo los expertos sugieren seguir las guías de tratamiento con dosis bajas de corticosteroides inhalados como primera línea de tratamiento, con los inhibidores de leucotrienos como terapia alternativa, antes de continuar con el segundo paso, el cual sería una dosis media de ICS. Los corticosteroides siguen siendo la principal terapia para el asma no controlada, con estudios que respaldan su efectividad y efectos adversos durante el embarazo.

Los antagonistas de leucotrienos también han demostrado tener buenos resultados en la reducción de exacerbaciones y mejora en la función pulmonar y en la calidad de vida de los

pacientes asmáticos. Los autores refieren a estudios que evaluaron de seguridad de los antagonistas de leucotrienos durante el embarazo, los cuales no encontraron ninguna asociación con patrones específicos de anomalías estructurales o resultados perinatales adversos. A excepción del zileuton (categoría C), la FDA clasifica los modificadores de leucotrienos como medicamentos de categoría B durante el embarazo. De esta manera, Maselli, Adams, Peters y Levine (2013) sugieren que, si es necesario utilizar un antileucotrienos, el montelukast podría ser la terapia de elección entre este grupo farmacológico, dado su perfil más seguro en lactancia (tabla 15).

Tabla 15. Categorías y perfiles de lactancia de los corticosteroides inhalados y los inhibidores de leucotrienos en pacientes embarazadas

Medicamento	Categoría	Perfil en lactancia
ICS		
Beclometasona	C	Desconocido
Budesonida	B	Desconocido
Ciclesonida	C	Desconocido
Fluticasona	C	Desconocido
Mometasona	C	Desconocido
Inhibidores de leucotrienos		
Montelukast	B	Desconocido
Zafirlukast	B	Posiblemente inseguro
Zileuton	C	Probablemente seguro

Fuente: Maselli, Adams, Peters y Levine, 2013.

Variable 3.1: Vía de administración

La morbilidad relacionada con el asma y los costos de su tratamiento siguen siendo altos, a pesar de los avances en el conocimiento del manejo y tratamiento de esta enfermedad. Eso problemas pueden deberse a diversos factores, incluyendo una mayor incidencia del asma, cambios en detonantes ambientales, mal seguimiento de las guías de manejo por parte de los profesionales en salud, mala adherencia de los pacientes al tratamiento, o por una falla en la eficacia de un

medicamento al no alcanzar las concentraciones suficientes debido a malas técnicas de uso de los dispositivos inhaladores.

En un estudio realizado por Westerik et al. (2015) se pretende determinar si el mal uso de los inhaladores se encuentra asociado con un incremento en la inestabilidad del asma en pacientes tratados con corticosteroides inhalados. Ellos realizaron un estudio multinacional, en el cual los pacientes con asma fueron observados para buscar errores serios en el uso de inhaladores, e identificar las características clínicas y los resultados relacionados con el asma asociados a los errores en inhalación.

De 3681 pacientes con asma en su base de datos, el 55% de ellos incurrieron entre 1 a 10 serios errores. Los errores más frecuentes fueron la falla al exhalar antes de inhalar, insuficiente respiración sostenida (o ausente) al final de la inhalación, o que la inhalación no fue lo suficientemente fuerte desde el inicio. Estos errores pueden afectar notablemente la eficacia de los corticosteroides inhalados, por lo que los expertos recomiendan que los pacientes con evidencia de mal control del asma deben ser objeto de revisión en su técnica de inhalación, aun cuando se utilice un dispositivo que se considera que tiene bajo índice de error.

Se ha comentado, a lo largo de esta investigación, que el asma es en una enfermedad que cada día prevalece más en el mundo, por lo cual, como bien se sabe, los corticoesteroides inhalados (ICS) juegan un papel muy importante en el tratamiento de ésta patología. No obstante, los medicamentos antes mencionados, no siempre se pueden utilizar en todos los pacientes por sus efectos adversos, técnicas de uso, entre otros.

Por lo anterior, Matsuse y Kohno (2013), según su estudio de análisis de ensayos clínicos, establecen que los inhibidores de leucotrienos (LTRA) sirven tanto como alternativa a los corticoesteroides inhalados en monoterapia, así como en terapias complementarias a otros grupos terapéuticos en el control del asma, especialmente por problemas en la administración con dispositivos inhaladores. Estos fármacos poseen ventajas como remodelación de las vías respiratorias, efectos broncodilatadores y antiinflamatorias; mientras que a su vez son administrados por vía oral en una dosis diaria (montelukast).

Según los expertos antes mencionados, los LTRA pueden sustituir como una opción de primera línea a aquellos medicamentos que no pueden ser utilizados por los asmáticos, como dispositivos

inhalantes o ICS, al ser estos administrados vía oral, considerando, además, la baja incidencia de efectos adversos de los mismos.

Variable 3.2: Adherencia al tratamiento

Hon, Leung T y Leung A (2014), analizan la efectividad clínica, seguridad y adherencia al tratamiento del montelukast en el asma, a través de una revisión de estudios clínicos y meta-análisis. En este estudio evalúan la eficacia del montelukast y lo comparan con los corticosteroides inhalados mientras observan los efectos adversos en los pacientes tratados. Entre los estudios revisados, los autores comentan que la mayoría de investigaciones confirman la utilidad del montelukast como monoterapia y como terapia complementaria a ICS en el asma leve a moderada alrededor de todas las edades. Los ICS siguen siendo generalmente superiores que el montelukast en el manejo del asma. Sin embargo, el montelukast tiene un lugar importante en el tratamiento de niños pequeños con sibilancias, asma inducida por el ejercicio y en niños cuyos padres encuentran los corticosteroides inaceptables.

El anterior meta-análisis llega a la conclusión que los antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA) pueden ser utilizados como monoterapia o de manera complementaria a un tratamiento con ICS. Encuentran que los inhibidores de leucotrienos pueden ser una alternativa efectiva en el control del asma y seguros a uso prolongado. Las ventajas de los LTRA incluyen bajos riesgos de efectos adversos y rápido inicio de acción y para alcanzar su pico de efecto. Los autores indican que el hecho de que el montelukast sea administrado vía oral una vez al día y no requiere de un inhalador, ayudaría a mejorar la satisfacción del paciente y su adherencia al tratamiento, especialmente en el grupo de edades pediátricas.

Los resultados y conclusiones obtenidos por Hon, Leung T. y Leung A. (2014), son de especial importancia, ya que recopilan datos de adherencia al tratamiento y exponen esta problemática del tratamiento en el paciente asmático. El uso de montelukast puede significar un mejor control del asma en pacientes con problemas para consumir corticosteroides inhalados, llevando a un menor número de visitas al médico, ahorrando dinero y reduciendo el tiempo fuera de la escuela o lugar de trabajo.

Otro estudio correspondiente a la adherencia al tratamiento en pacientes con asma es el realizado por Klok, Kaptein y Brand (2015). Este estudio fue llevado a cabo en niños, donde se enfocan en

la adherencia a la terapia de inhalación corticosteroide como un factor determinante en el control del asma. Los autores consideran que mejorar la adherencia al tratamiento con ICS es el método más efectivo, por el cual los profesionales en salud pueden ayudar a los niños con asma no controlado.

Los corticosteroides inhalados (ICS) tienen bastantes evidencias de ser altamente efectivos en la reducción de los síntomas del asma y el riesgo de exacerbaciones, demostrado en ensayos clínicos y meta-análisis en niños con asma. Los autores comentan que existe buena evidencia de que la mala adherencia al uso diario de ICS es la principal razón de su limitada efectividad en la práctica diaria.

Los investigadores hablan de que la no-adherencia es un complejo proceso conductual influenciado por muchos factores, desde barreras intencionales como percepciones generadas por la enfermedad, creencias respecto a medicamentos, hasta pacientes y padres que deliberadamente eligen no seguir con las recomendaciones médicas. Las barreras no intencionales corresponden a rutinas familiares, problemas de crianza y problemas sociales como la pobreza. Se indica que las intervenciones efectivas para mejorar la adherencia son complejas, ya que se toman en cuenta ambos tipos de barreras en la adherencia al tratamiento.

Los mismos Klok, Kaptein y Brand (2015), clasifican la falta de adherencia en tres categorías (tabla 16).

Tabla 16. Diferentes patrones de no-adherencia en el paciente asmático

No-adherencia involuntaria	Causada por malas instrucciones por parte del profesional médico o por mala comprensión del tratamiento de parte del paciente. Ocurre en pacientes que han recibido poca o nula información en cuanto a la enfermedad del asma y su tratamiento.
No-adherencia intencional	Se refiere a pacientes que deliberadamente eligen no seguir las recomendaciones del médico. Muchas creencias en cuanto a la enfermedad y medicamentos son fuertes determinantes en esta mala adherencia. Los pacientes se generan ideas de la enfermedad o su tratamiento a través de información recibida de familiares, internet, u otros medios que generan percepciones erróneas del padecimiento.
No-adherencia no planeada	Se relaciona a las barreras de adherencia tales como problemas de crianza, problemas relacionadas con la familia y falta de motivación. Aun cuando los pacientes deciden seguir la recomendación médica, existen barreras que pueden impedirselo, causando fallas de adherencia no planeadas. El andar apresurado, distracciones diarias como trabajo, videojuegos, rutinas sociales y problemas con la memoria causan este tipo de falla.

Fuente: Klok, Kaptein y Brand (2015).

En conclusión, a este estudio la falta de adherencia en la terapia diaria para el control del asma es común, y representa una causa mayor para el asma no controlado. Los profesionales en la salud son considerados como una fuente confiable en el consejo acerca de cómo superar dificultades con el régimen terapéutico; además, una buena comunicación y fuerte relación entre el profesional en salud y el paciente parece tener un papel importante en la adhesión a estos tratamientos.

Explorar y escuchar las opiniones y preferencias de los padres y pacientes sobre la enfermedad del asma y su tratamiento, ayuda a establecer una relación médico-paciente, en la cual el profesional en salud es la fuente creíble de información y asesoramiento. Por lo tanto, aplicar técnicas de comunicación centradas en el paciente apuntando a la toma de decisiones compartidas aumenta la adherencia al tratamiento de control del asma y mejora el control de esta patología. Esto requiere de un esfuerzo en el entrenamiento de técnicas de comunicación centradas en el paciente, tanto

para estudiantes universitarios como para profesionales experimentados. (Klok, Kaptein y Brand, 2015).

Variable 3.3: Efectos adversos

Las reacciones adversas medicamentosas comúnmente son relacionadas, pero no exclusivamente ligadas, a la ingesta de altas dosis de un medicamento. Tales efectos podrían perjudicar la salud del paciente, llevando inclusive a una falla terapéutica. Es por esta razón que la farmacovigilancia debe observar de igual manera todos aquellos efectos indeseados durante el uso de antagonistas de leucotrienos y corticosteroides inhalados en la terapia de control del asma.

Los médicos neumólogos Izquierdo y Rodríguez (2012) estudiaron la utilización excesiva de corticoides inhalados en las enfermedades pulmonares. Los autores indican que en la mayoría de casos no se justifica el uso de dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Ellos sugieren que para identificar la dosis más adecuada en el paciente susceptible de mejorar con corticosteroides inhalados, debería haber una línea de investigación prioritaria, ya que en gran medida el perfil de seguridad está relacionado con la dosis empleada.

En el estudio anterior se discuten que los corticosteroides inhalados pueden producir diversos efectos locales, y mencionan que un reciente meta análisis ha confirmado que todos los efectos secundarios locales aumentan con las dosis más elevadas. Por otra parte, indican que es conocido que altas dosis de ICS en el uso a largo plazo, tienen efectos a nivel local como tos, disfonía, candidiasis orofaríngea y efectos a nivel sistémico, debido a su absorción pulmonar. Recomiendan que una de las principales estrategias para evitar estos efectos adversos a largo plazo es utilizar la menor dosis efectiva que consiga el mejor control posible en el paciente.

En el mismo estudio de Izquierdo y Rodríguez (2012) comentan que los pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los ICS. Las dosis de 1000 mcg de fluticasona al día han sido asociadas con efectos sistémicos significativos como neumonía, glaucoma, cataratas, diabetes, supresión adrenal y pérdida de densidad ósea.

Del anterior estudio es posible concluir que, si la evidencia disponible no permite demostrar ningún beneficio adicional con el uso de dosis elevadas, debería utilizarse la menor dosis que demuestra un buen control del asma. Además, estos efectos pueden ser especialmente graves

cuando se usan de manera prolongada en pacientes con edades avanzadas u otras enfermedades asociadas.

En otro estudio acerca de los problemas de salud bucal relacionados con el uso de medicamentos por vía inhalatoria en trastornos respiratorios, hecho por Huartamendia, Nappa y Quierolo (2012), analizaron el impacto del tratamiento medicamentoso con diferentes tipos de inhaladores en enfermedades respiratorias como el asma bronquial. En su estudio demostraron que el tratamiento por vía inhalatoria de corticosteroides está relacionado con reacciones adversas a nivel bucal como la erosión y/o caries dental, gingivitis, halitosis, xerostomía y candidiasis. Los autores dan relevancia a que la administración de algunos corticoides que cuentan con un pH bajo pueden afectar la superficie mineralizada de los dientes en los pacientes asmáticos que los consumen con regularidad. En el estudio realizado en un total de 68 niños, 83.7% presentaron gingivitis y 71.3% caries dentales, confirmando los datos de la bibliografía.

Los fármacos modificadores de leucotrienos tampoco se encuentran exentos de presentar reacciones adversas medicamentosas (RAM). En un estudio reciente, elaborado por Calapai et al. (2014), se hace una revisión de casos reportados de reacciones adversas inducidas por montelukast. Ellos mencionan que, a pesar de tener una baja incidencia de efectos adversos, existe la posibilidad de presentarse efectos no deseados en la terapia con montelukast.

Calapai et al. (2014), indican que el montelukast, en general, es una droga bien tolerada tanto en pacientes adultos como pediátricos. Ellos reportan que datos de seguridad proporcionados por ensayos clínicos destacan que no hubo una diferencia substancial entre el montelukast y el placebo en cuanto a efectos adversos. Los efectos adversos más observados en estos ensayos fueron: dolor de cabeza, desórdenes gastrointestinales, fatiga, faringitis, infección del tracto respiratorio superior y rash.

En este artículo se encuentra que la administración de montelukast, aunque ha demostrado ser un medicamento seguro con buena tolerabilidad, el tratamiento con el mismo igual puede verse afectado por la aparición de RAM, de lo cual los médicos deben ser conscientes en su práctica clínica, así como de posibles interacciones fármaco-fármaco en terapias concomitantes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se llevarán a cabo las conclusiones y recomendaciones con base en los objetivos específicos establecidos inicialmente, según la revisión bibliográfica realizada acerca del uso de fármacos modificadores de leucotrienos versus corticoesteroides inhalados en el tratamiento de control del asma.

Conclusiones

A continuación, se mostrarán las conclusiones obtenidas para cada uno de los objetivos específicos, los cuales derivaron del objetivo general.

Objetivo específico: Comparar la eficacia de los fármacos modificadores de leucotrienos y los corticoesteroides inhalados como monoterapia y terapia combinada en el control del asma.

En monoterapia, los corticoesteroides inhalados son el medicamento más efectivo para el tratamiento de control del asma frente al antileucotrieno, por lo que se le considera la terapia de primera línea.

La fluticasona sigue siendo más efectiva que el montelukast en monoterapia. Los corticosteroides inhalados mostraron una superior eficacia que los antileucotrienos en adultos y niños con asma persistente; esta superioridad es particularmente marcada en pacientes con obstrucción aérea moderada.

Los antileucotrienos sirven como monoterapia alternativa a los corticosteroides inhalados en el manejo del asma recurrente y crónica. Estos son una opción antiinflamatoria que puede traer menores efectos adversos que los corticosteroides inhalados. Sin embargo, varios estudios sugieren que los antileucotrienos son seguros, pero menos efectivos que una dosis baja de corticosteroides inhalados.

Usar ambos medicamentos a bajas dosis es mejor que utilizar solamente uno a dosis más altas, ya que se expresan menos los efectos adversos, consiguiendo inclusive un mejor efecto terapéutico a menores dosis.

La adición de montelukast a corticosteroides inhalados tiene un efecto similar en el control del asma que una dosis incrementada del corticosteroide. Además, se puede concluir que esta terapia combinada de inhibidor de leucotrienos más corticosteroide inhalado a dosis baja es una buena opción de tratamiento para pacientes con asma leve, que no logran ser bien controlados con la dosis baja de corticosteroide en monoterapia

Objetivo específico: Identificar los fenotipos de asma y poblaciones especiales a las cuales se ajustan mejor los fármacos modificadores de leucotrienos y corticoesteroides inhalados.

Se observó una respuesta mucho más marcada con el tratamiento con montelukast, en comparación con la respuesta con la budesonida en el tratamiento de pacientes con asma y rinitis alérgica. El montelukast es bastante efectivo en pacientes con asma y enfermedad alérgica respiratoria, ya que los cisteinil leucotrienos son potentes mediadores involucrados en la inducción de las manifestaciones nasales y pulmonares de estas enfermedades.

Los modificadores de leucotrienos deben formar parte del tratamiento de todos los pacientes con asma inducida por aspirina, para contrarrestar la irregular producción de leucotrienos, aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y para proteger a los pacientes de exacerbaciones severas debido a exposiciones accidentales a AINE.

Agregar un inhibidor de leucotrienos, en una terapia concomitante con dosis bajas de ICS, resulta en una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones y protección frente a la broncoconstricción inducida por ejercicio. La combinación de ambos fue aún mejor que la terapia individual, brindando una protección y recuperación más rápida de los síntomas producidos por el ejercicio.

Se demostró la eficacia de un inhibidor de leucotrienos como el montelukast, en una población muy difícil de tratar, como lo son los adultos mayores. Este grupo de pacientes presentan cambios fisiológicos importantes que modifican la respuesta de muchos tratamientos, además de ser pacientes generalmente polimedicados, en quienes lograr obtener un efecto terapéutico con la menor cantidad de medicamentos y dosis es muy importante.

Los modificadores de leucotrienos representan una alternativa de primera línea para el asma persistente en niños, debido a que la evidencia respalda el uso oral de montelukast como una terapia inicial controladora, al proporcionar broncoprotección y reducir la inflamación de la vía aérea.

Objetivo específico: Determinar los factores que modifican la eficacia de modificadores de leucotrienos y corticosteroides inhalados.

La vía de administración juega un papel muy importante en el tratamiento de esta patología. Los errores en las técnicas de aplicación de los dispositivos inhaladores pueden afectar notablemente la eficacia de los corticosteroides inhalados.

El montelukast puede sustituir como una opción de primera línea a aquellos medicamentos que no pueden ser utilizados por los asmáticos, como dispositivos inhalantes o ICS, al ser los primeros administrados vía oral y en una pauta de una vez al día (montelukast).

Los inhibidores de leucotrienos pueden ser una alternativa efectiva en el control del asma y seguros a uso prolongado en pacientes con mala adherencia a otras líneas de tratamiento. Las ventajas de los LTRA incluyen bajos riesgos de efectos adversos y rápido inicio de acción y para alcanzar su pico de efecto.

El hecho de que el montelukast sea administrado vía oral una vez al día y no requiere de un inhalador, ayudaría a mejorar la satisfacción del paciente y su adherencia al tratamiento, llevando a un menor número de visitas al médico, ahorrando dinero y reduciendo el tiempo fuera de la escuela o lugar de trabajo.

La mala adherencia al uso diario de ICS es la principal razón de su limitada efectividad en la práctica diaria. La falla en la adherencia puede ser un complejo proceso conductual influenciado por muchos factores, desde barreras intencionales, involuntarias y no planeadas, hasta fallos en la adherencia por aparición de efectos adversos.

Las reacciones adversas medicamentosas comúnmente son relacionadas, pero no exclusivamente ligadas, a la ingesta de altas dosis de un medicamento. Estos efectos pueden ser especialmente graves cuando se usan de manera prolongada en pacientes con edades avanzadas u otras enfermedades asociadas.

Los corticosteroides inhalados pueden producir diversos efectos locales; estos efectos secundarios locales aumentan con las dosis más elevadas. Altas dosis de ICS en el uso a largo plazo tienen efectos a nivel local como tos, disfonía, candidiasis orofaríngea y efectos a nivel sistémico, debido a su absorción pulmonar.

El montelukast ha demostrado ser un medicamento seguro con buena tolerabilidad. Sin embargo, el tratamiento con el mismo igual puede verse afectado por la aparición de RAM, de lo cual los médicos deben ser conscientes en su práctica clínica.

Recomendaciones

De los resultados y conclusiones obtenidos en esta investigación, se derivan las siguientes recomendaciones, la cuales están dirigidas principalmente a:

- Médicos y Farmacéuticos
- Pacientes

Recomendaciones para médicos y farmacéuticos:

Seguir con las guías internacionales para el manejo y control del asma. Si se decide optar por la monoterapia en el control de los síntomas en el paciente asmático, los corticoesteroides inhalados son el medicamento más efectivo, por lo que se le debe considerar la terapia de primera línea. La fluticasona es la mejor opción, ya que brinda un mayor efecto a dosis más bajas y con un buen margen de seguridad.

Se recomienda la combinación de corticoesteroide inhalado-antileucotrieno, en vez de aumentar la dosis del corticoesteroide si no se alcanza el control a dosis bajas del mismo.

Los pacientes con evidencia de mal control del asma deben ser objeto de revisión en su técnica de inhalación y recibir un buen consejo farmacéutico.

Para fenotipos de asma, como el asma alérgica acompañado de rinitis, asma inducida por aspirina y asma inducida por el ejercicio, la adición de un inhibidor de leucotrienos en una terapia concomitante con dosis bajas de ICS es altamente recomendado.

Los modificadores de leucotrienos representan una alternativa de primera línea para el control del asma en niños y adultos mayores. Con evidencia se respalda el uso oral de este medicamento como una terapia inicial controladora, brindando broncoprotección, reduciendo los síntomas y la inflamación de la vía aérea.

Explorar y escuchar las opiniones y preferencias de los padres y pacientes sobre la enfermedad del asma y su tratamiento, ayuda a establecer una relación médico-paciente, en la cual el profesional en salud es la fuente creíble de información y asesoramiento, en búsqueda de una mejora en la adherencia al tratamiento.

Tener literatura a al alcance acerca de las instrucciones y técnicas de uso de los dispositivos inhaladores, con el fin de educar correctamente al paciente.

Se recomienda que una de las principales estrategias para evitar los efectos adversos a largo plazo es utilizar la menor dosis efectiva que consiga el mejor control posible en el paciente, llevando un seguimiento sobre el control de los síntomas y la aparición de efectos indeseados.

Recomendaciones para los pacientes:

Aclarar cualquier duda respecto a su tratamiento y enfermedad con su médico o farmacéutico.

Seguir con las indicaciones del médico y no interrumpir su tratamiento sin consultarlo anteriormente con el profesional en salud.

Informar al médico o farmacéutico ante la aparición de cualquier efecto indeseable, con el fin evaluar y ajustar el tratamiento para prevenir la mayor cantidad de estos efectos adversos.

REFERENCIAS

- Acevedo, M. Cano, A. López, V. Viola, L. (2014). Tratamiento controlador del asma: montelukast versus fluticasona. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. N° 216.
- Álvarez, R. Álvarez, R. Álvarez, M.R. (1999). Corticoides inhalados en el asma. *RESUMED*, 12(4):212-22.
- Arguedas, J.A. (1998). Estado Actual de la Terapia Antiinflamatoria en el Tratamiento del Asma Bronquial. *Acta Médica Costarricense, Colegio de Médicos y Cirujanos*. Vol. 40, núm. 3. ISSN 0001-6002/98/40/3/15-23.
- Arguedas, J.A. (1998). Fármacos antileucotrienos: una nueva expectativa para el control farmacológico de la inflamación en asma. *Acta Médica Costarricense, Colegio de Médicos y Cirujanos*. Vol. 40, núm. 2. ISSN 0001-6002/98/40/2/5-13.
- Baños, M. Zamora, D. Pérez V. (2015). Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2015; 62 (3): 157-162.
- Bozek, A., Warkocka-Szolysek, B., Filipowska-Gronska, A., Jarzab, J. (2012). Montelukast as an Add-On Therapy to Inhaled Corticosteroids in the Treatment of Severe Asthma in Elderly Patients. *Journal of Asthma*, 49(5), 530–534. <http://doi.org/10.3109/02770903.2012.680638>.
- Brocard, I., Proenza, L., Guillén, T., Tamayo, F. (2017). Tratamiento con Montelukast. Eficacia en adultos mayores. *MULTIMED Revista Médica Granma*, 19(4): 1-6. ISSN 1028-4818.
- Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA*. México. McGraw Hill.
- Buchheit, K. M., & Laidlaw, T. M. (2016). Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 8(4), 298–304. <http://doi.org/10.4168/air.2016.8.4.298>
- Cao, Y. Wang, J. Hansvin B. Xie, M. Xu, Y. (2012). Comparison of leukotriene receptor antagonists in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the

treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*; Bangkok 30.2. 130-8.

Calapai, G., Casciaro, M., Miroddi, M., Calapai, F., Navarra, M., Gangemi, S. (2014). Montelukast-Induced Adverse Drug Reactions: A Review of Case Reports in the Literature. *Pharmacology*, 94(1–2), 60–70.

Chauhan B, Ben Salah R, Ducharme F. (2013). Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Clinical Research Unit on Childhood Asthma, Research Centre*.

Chauhan BF, Ducharme FM. (2012). Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub3*.

Cuena, R., Honorato, P., & Azanza, J. (2015). *Farmacología Clínica de la teofilina en el tratamiento del asma. Terapéutica Práctica*, 1-6.

Day, A. (2005). *Cómo escribir y publicar trabajos científicos*. Estados Unidos: Organización Panamericana de Salud.

Ducharme, F. Noya, F. Allen-Ramey, F. Maiese, E. Gingras, J. Blais, L. (2012). Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Current Medical Research and Opinion*. Vol 28.

Ducharme, F., Schwartz Z, Hicks G, Kakuma, R. (2004). Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Pediatrics and Epidemiology & Biostatistics*, McGill University Health Centre.

Escribano, A. (2013). *Protocolos terapéuticos en el asma infantil*. Obtenido de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratamiento-asma-aep.pdf>.

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw-Hill Interamericana S.A. pp. 7, 10, 358.

- Hon, K. L. E., Leung, T. F., & Leung, A. K. (2014). Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 839–850. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S39100>.
- Huartamendia, R., Nappa, A., Queirolo, R. (2012). Oral health problems related to the use of medicines by inhalation in respiratory disorders. *Odontoestomatología*, 14(20), 4-16.
- Izquierdo, J. Rodríguez A. (2012). Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Archivos de Bronconeumología* vol. 48:6 pp. 207-212. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.01.002.
- Klok T, Kaptein A., Brand P. (2015). Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol* Vol 26: 197–205.
- Landa, V. (2004). Asma inducida por ejercicio. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. Vol 4. Núm 1. Párr. 5-6.
- Linus N. (s.f.). Corticoides inhalados. *Revista Neumología Pediátrica*. Pontificia Universidad Católica de Chile. pp. 73-76. Consultado el 25 de marzo del 2017 en <http://www.neumologia-pediatria.cl/PDF/200612/Corticoides.pdf>.
- Lorenzo, P. (2009). Velazquez: *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª Edicion. Editorial Médica Panamericana.
- Mahr, T. A., & Mumm, J. (2011). Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *Pediatrics*, 128(Supplement 3), S127 LP-S128.
- Maselli, D., Adams, S., Peters, J., Levine, S. (2012). Management of asthma during pregnancy. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 7(2), 87–100. <https://doi.org/10.1177/1753465812464287>
- Mendoza, A., Gorena, S. (2007). Antileucotrienos y asma. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 46(2), 113-117. Recuperado en 03 de julio del 2017, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752007000200006&lng=es&tlng=pt.

- Montero, I. (2013). Estado de control del asma y utilización de los medicamentos antiasmáticos en la consulta de neumología del Hospital Nacional de Niños. Tesis (posgrado en pediatría) Universidad de Costa Rica.
- Park J.S., Jang A.S., Park S.W., Lee Y.M., Uh S.T., Kim Y.H., Cha J.Y., Park S.M., Park C.S. (2010) Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010 Jan;2(1):48-54. <https://doi.org/10.4168/aair.2010.2.1.48>.
- Price, D., Musgrave, S. D., Shepstone, L., Hillyer, E. V, Sims, E. J., Gilbert, R. F. T., ... Harvey, I. (2011). Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *New England Journal of Medicine*, 364(18), 1695–1707. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010846>.
- Rachelefsky, G. 2012. Corticosteroides inhalados y control del asma en niños: evaluación del deterioro y el riesgo. *Revista Pediatrics*. Vol.67. pp. 24-38. Consultado el 25 de marzo de 2017 en: <http://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-corticosteroides-inhalados-control-del-asma-13134145>.
- Rodriguez, L.M. (1999). Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio / fósforo. *Boletín de Pediatría*, (170): 236-242, 14 REF. ISSN: 0214-2597.
- Salas J., Fernández M., Almeida V. 2009. Clasificación del asma. *Revista Neumología y Cirugía de Tórax*. Vol. 68(S2): pp.143-148.
- Scaparrotta, A., Di Pillo, S., Attanasi, M., Rapino, D., Cingolani, A., Consilvio, N. Pietro, Chiarelli, F. (2012). Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-7-13>.
- Soto, M. (2004). Epidemiología del asma en Costa Rica. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños* Dr. Carlos Sáenz Herrera, 5-15. Obtenido de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462004000100005

- Vallano, A., Pedrós, C. (2001). Asma inducida por ácido acetilsalicílico. *Med Clin (Barc)*; 117: 274-275
- Wahn U, Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. (2008). *Clinical Therapeutics* , Volume 30, 1026 – 1035
- Westerik, J., Carter, V., Chrystyn, H., Burden, A., Thompson, S. L., Ryan, D., ... Price, D. B. (2016). Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *Journal of Asthma*, 53(3), 321–329. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1099160>
- Ye, Y.M., Kim, S.H., Hur, G.Y., Kim, J.H., Park, J.W., Shim, J. J., Park, H.S. (2015). Addition of Montelukast to Low-Dose Inhaled Corticosteroid Leads to Fewer Exacerbations in Older Patients Than Medium-Dose Inhaled Corticosteroid Monotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 7(5), 440–448. Recuperado de <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168%2Faair.2015.7.5.440>
- Zhang, H. Jia, C. Lv, Y.; Gibson, P. Wang, G. (2014). Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*, Volume 35, Number 4, pp. 278-287(10).