



ACTUALIZACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO DEL ASMA: ¿EN QUÉ EVIDENCIA NOS ESTAMOS BASANDO?

Dr. Federico Garafoni, Br. Maite Inthamoussu

El asma es una enfermedad caracterizada por una obstrucción generalizada y reversible de la vía aérea, que se instaura de forma recurrente, provocada por estímulos que por sí mismos no son nocivos y no afectan a individuos sanos. Como factor subyacente existe una alteración inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que participan diversos tipos de células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. Este proceso inflamatorio tiene como consecuencia el remodelado de la vía aérea. ⁽¹⁾

Dado el rol protagónico de la inflamación en la patogenia del asma resulta atractivo considerar como estrategia terapéutica primera línea el uso de antiinflamatorios, en particular los tipo esteroideo. En esta línea, el actual criterio de tratamiento propuesto por reconocidas guías de práctica clínica (GPC) internacionales para el abordaje del asma, acentúa el recurso de la acción antiinflamatoria sobre la broncodilatadora. ^(2,3)

Se destacan las siguientes guías: *Global Initiative for Asthma* (GINA), *Guía Española del Manejo del Asma* (GEMA), *British guideline on the management of asthma* BTS/SIGN, *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management Guideline del National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). ^(2,3,4,5) En nuestro medio, la GPC GINA es la que presenta mayor trascendencia y por ende aplicación, aunque no por ello, e incluso penosamente, se deban de dejar de considerar las antes mencionadas, las cuales abordan la evidencia disponible sobre el asma con estándares de calidad propuestos por el instrumento AGREE, herramienta diseñada para la elaboración y análisis "protocolizado" de GPC⁽⁶⁾ Este hecho brinda mayor solidez en la confección de dichas guías.

Con el devenir de nueva evidencia, GINA realiza actualizaciones de sus recomendaciones en forma anual. Precisamente en la edición del año 2019 se presentaron los cambios más sustanciales en la terapéutica farmacológica del control del asma para adultos y niños mayores de 12 años. En la tabla 1 se sintetiza y compara los cambios en el tratamiento de elección con respecto a la edición del año 2018. ^(4, 7)



Tabla 1. Comparación de tratamiento de elección de mantenimiento y rescate GINA 2018 y 2019. ^(4,7)

Primera línea	GINA 2018		GINA 2019	
	Mantenimiento	Rescate	Mantenimiento	Rescate
Escalón 1		SABA a demanda	CI-formoterol en dosis bajas a demanda	CI-formoterol dosis bajas a demanda
Escalón 2	Dosis bajas de CI		CI-formoterol en dosis bajas a demanda o CI dosis bajas diario + SABA a demanda	
Escalón 3	Dosis bajas de CI-LABA	SABA o Dosis bajas de CI-formoterol a demanda	Dosis bajas de CI-LABA	
Escalón 4	Dosis intermedias/altas de CI-LABA		Dosis intermedias de CI-LABA	
Escalón 5	Referir a otro especialista		Dosis altas de CI-LABA Referir a especialista	

CI: corticoides inhalados

SABA: short-acting b2-agonist (b2 agonistas de acción corta)

LABA: long-acting b2-agonist (b2 agonistas de acción larga)

En síntesis, los principales cambios que se realizaron en GINA 2019 y que persisten en su última edición del año 2020⁽⁸⁾ en el tratamiento de rescate de primera línea incluye la sustitución de CI-formoterol en dosis bajas por SABA a demanda para todos los escalones, así como la incorporación de la opción mencionada en el tratamiento de mantenimiento en el primer y segundo escalón.



Los autores de esta guía sustentan estos cambios basándose en evidencia obtenida de dos ensayos clínicos publicados en *The New England Journal of Medicine*, ambos financiados por la industria farmacéutica que comercializa estos productos.

Las modificaciones propuestas para la exacerbación del asma se basaron en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado fase III, doble ciego, aleatorizado de O'Byrne P, *et al*⁽⁹⁾ El mismo tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de budesonide-formoterol (budesonide 200 µg más formoterol 6 µg) a demanda, con una duración de 52 semanas. Se incluyeron pacientes mayores a 12 años, con diagnóstico clínico de asma basado en los criterios diagnósticos de GINA 2012⁽¹⁰⁾, que debían estar presentes al menos seis meses antes del comienzo del estudio y requerir, según criterio de los investigadores, necesidad de tratamiento correspondiente al escalón 2 de GINA 2012 (b2 agonistas de acción corta (short-acting b2-agonist, SABA) a demanda + corticoides inhalados (CI) bajas dosis o antileucotrienos). Esta población fue definida por los autores como individuos con asma mal controlada con SABA a demanda o asma bien controlada con CI a dosis bajas de mantenimiento mas SABA a demanda. Dicha sintomatología debía estar presente en los 30 días previos a la segunda consulta, donde se procedía a su incorporación en el estudio. Además los participantes requerían confirmar el diagnóstico de asma con historia clínica documentada de obstrucción reversible de la vía aérea o con un test de reversibilidad con broncodilatadores realizado en la segunda o tercera visita. Previo a la aleatorización, los pacientes recibieron por 2 a 4 semanas terbutalina a demanda. Para progresar en el estudio, los paciente debían haber recibido terbutalina a demanda al menos 3 días en la última semana, pero no más de 6 puff/día en 2 o más días. Los participantes elegidos (n=3849) se aleatorizaron en 3 grupos terapéuticos:

<i>Grupo 1</i> (n=1280)	Placebo cada 12 horas + terbutalina 500 µg a demanda
<i>Grupo 2</i> (n=1279)	Placebo cada 12 horas + budesonida-formoterol 200 µg/6 µg a demanda
<i>Grupo 3</i> (n=1290)	Budesonida 200 µg cada 12 horas + terbutalina 0,5 µg a demanda.

La variable primaria consistió en semanas de asma bien controlada (5 o más días registrados electrónicamente por el participante) para demostrar la superioridad de

budesonida-formoterol a demanda versus terbutalina a demanda. Los participantes debían realizar diariamente un registro electrónico que incluía: score de síntomas de 4



ítems, cada uno de ellos un valor de cero a tres puntos (siendo los valores altos sinónimo de asma grave), necesidad de utilización a demanda de los fármacos en estudio, síntomas nocturnos, uso adicional de CI o sistémicos a demanda. En base a este registro, los autores consideraron que para definir asma bien controlada se necesitaba un registro electrónico de al menos cinco días, en cambio, la semana podrá ser clasificada como asma mal controlada con al menos un día de registro. Se estimó que cada grupo debía contar con 625 participantes para proveer al estudio de una potencia de 95%, asumiendo un odds ratio de 1,39 entre budesonida dos veces al día más terbutalina a demanda versus terbutalina a demanda, suponiendo que budesonida-formoterol a demanda tendría la misma eficacia que budesonida dos veces al día. Los datos fueron recogidos por los investigadores y analizados por los técnicos del sponsor AstraZeneca.

Un 87,4% (n=3363) de los participantes completaron el estudio. La edad media fue de 39,6 años, siendo la mayoría de sexo femenino (61,1%). La limitación del flujo aéreo fue moderada. En el año previo al estudio, 19,7% de los participantes tuvo una exacerbación severa. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los grupos. En relación a la variable primaria, con la combinación de budesonida-formoterol a demanda se logró 34,4% de semanas de asma bien controlada versus 31,1% con terbutalina a demanda (OR 1,14; IC 95% 1,00-1,30; $p=0,046$). Es decir, probabilidad de lograr un buen control del asma por una semana fue 14% mayor en el grupo budesonida-formoterol comparado con el grupo terbutalina.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la incidencia de efectos adversos fue mayor en el grupo de terbutalina (42,7%) y casi comparable en los grupos restantes (38%) En el grupo terbutalina se observó un mayor abandono de tratamiento (2,9%). Entre ellos se destacan infección del tracto respiratorio alto, faringitis, bronquitis, cefalea y rinitis alérgica.⁽⁹⁾

Las modificaciones del GINA para el control del asma en el primer escalón se basan en los resultados del estudio de Bateman E y colaboradores. El mismo consistió en un ensayo clínico controlado con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de budesonida-formoterol 200/6 µg inhalado a demanda versus budesonida 200 µg dos veces al día más terbutalina 500 µg a demanda. La variable primaria consistió en

demostrar la no inferioridad en la tasa de exacerbaciones severas anuales, con un margen de no inferioridad cuyo límite superior fue de 1,2. Se incluyeron 2089

participantes en el grupo de budesonida-formoterol y 2087 en el grupo budesonida. Se obtuvo un tasa de exacerbaciones severas anuales de 0,11 (IC 95% 0,10-0,13) versus



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 11 No.1
Mayo 2020

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

0,12 (IC 95% 0,10-0,14) para budesonida-formoterol versus budesonida respectivamente, con un RR 0,97 (límite de confianza superior 95% unilateral 1,16).

Por último, las modificaciones correspondientes al escalón 2 surgen de los resultados obtenidos de una de las variables secundarias del primer trabajo analizado⁽⁹⁾. La misma consistió en la tasa y tiempo hasta la primera exacerbación severa (definidas como uso de glucocorticoides sistémicos durante más de 3 días, consulta en emergencia con necesidad de los mismos u hospitalización) comparando budesonide-formoterol a demanda versus terbutalina a demanda. La tasa de exacerbación anualizada fue de 0,07 versus 0,20, respectivamente; con un RR 0,36 (IC 95% 0,27-0,49).

Resulta trascendente resaltar algunos aspectos metodológicos cruciales en la calidad de la evidencia de los ECA analizados. Ninguno de estos presentó una variable primaria dura. Para asma, por ejemplo, el índice de exacerbaciones medida por la necesidad de corticoides sistémicos no estuvo contemplada en ninguno de ellos. En esta línea, es cuestionable la modalidad de registro electrónico por parte del participante utilizada de la variable primaria en el estudio de O'byrne⁽¹⁰⁾.

La población incluida en los ensayos clínicos corresponden al segundo escalón de tratamiento de mantenimiento según GINA (CI a bajas dosis diarios), esto hace cuestionable el hecho de estudiar la presunta eficacia de una combinación de CI-SABA versus SABA ya que a priori podemos inferir que, al ser el asma una enfermedad crónica de tipo inflamatoria y clínicamente estos participantes corresponder a un segundo escalón, es casi evidente el resultado positivo de la combinación a dosis fijas de los fármacos previamente mencionados. Estos resultados se aplican luego para pacientes del primer escalón.

Otro aspecto a destacar en ambos estudios es que presentan un diseño para comparar dos alternativas terapéuticas. En cambio, se observa que en la metodología del estudio incorporan un nuevo grupo terapéutico.



Como se mencionó previamente, existen GPC europeas que abordan la evidencia con mejores estándares de calidad. En líneas generales, ninguna de ellas presentó cambios sustanciales en comparación con GINA 2019. De hecho, en la última edición de GEMA⁽⁵⁾ correspondiente al año 2020, los autores en función de los estudios ya analizados, posicionan a budesonide/formoterol a demanda como alternativa no inferior a los agonistas b2-adrenérgicos de acción corta en el tratamiento de rescate de los primeros escalones. Las otras dos guías mencionadas (NICE⁽²⁾ y BTS-SIGN⁽³⁾) no realizaron cambios en sus últimas ediciones (año 2019-2020), destacándose que no mencionan los ensayos clínicos analizados.

Se han analizado críticamente las grandes modificaciones que ha sufrido la guía GINA en el año 2019⁽⁴⁾ sobre el tratamiento de mantenimiento y rescate del asma en mayores de cinco años, y resulta oportuno utilizar el mismo como gatillo de análisis de las GPC que hoy día se utilizan en la práctica clínica *cuasi* como "receta de cocina". Se debe recordar que el concepto de GPC surge en 1990 como un conjunto de "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una situación clínica específica", siendo establecidas por Organización Mundial de la Salud (OMS) como una herramienta útil para abordar el uso irracional de medicamentos⁽¹²⁾. Las GPC surgen en un contexto en el que la atención sanitaria presentaba altos costos, desigualdad en la accesibilidad a la misma así como gran variación en la práctica clínica. De este modo su objetivo consistía, junto con el de la medicina basada en la evidencia (MBE) en ese entonces aportar al clínico una fuerte base científica para lograr coherencia, eficiencia, efectividad, calidad y seguridad en la atención clínica. Sin embargo, desde entonces las GPC tomaron un rumbo que hicieron al cuestionamiento del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, sobre todo basado en el gran número de GPC que existen para una misma patología. Esto determinó que el Instituto se planteara una nueva definición de las GPC como: "documentos informativos que incluyen recomendaciones para optimizar la atención, basados en una revisión sistemática de la evidencia y una evaluación de los beneficios y riesgo de las diferentes opciones alternativas de atención"⁽¹³⁾.

¿Cómo podrían diferentes expertos sobre un mismo tema en diferentes países y/o instituciones elaborar GPC sobre la misma temática y llegar a realizar diferentes recomendaciones "analizando" la misma evidencia? Desde entonces se vió que los autores tienden a priorizar la evidencia producida en su país, así como generar

recomendaciones diferentes a partir del mismo ensayo clínico aleatorizado. En esta línea la interpretación de la MBE ha sufrido algunas tergiversaciones, de modo que, cuando la



evidencia resumida en una revisión sistemática es de buena calidad y se emplea en la elaboración de una GPC, la misma constituye una GPC como tal; en cambio cuando la evidencia es de baja o muy baja calidad hay quienes consideran que a partir de la misma se constituye un panel del consenso. Algunos autores en publicaciones recientes sugieren que la apreciación anterior no sería del todo correcta, hacer una distinción entre las guías basadas en la evidencia y las basadas en el consenso es a la vez errónea y engañosa. La evidencia requiere interpretación (ya sea de ECA o informes de casos) y, en el contexto de las guías, esa interpretación se realiza por un proceso de consenso. Esta necesidad de interpretación es importante porque la mayoría de las observaciones están cargadas de teoría (y los ECA también pueden tener sesgos) y las recomendaciones sólo deberían realizarse considerando la comprensión teórica existente sobre el tema y el nivel de consenso para la misma.⁽¹⁴⁾

Por lo tanto, la evidencia como dato nunca habla por sí misma o transmite "la verdad" porque siempre requiere interpretación. En esta línea y considerando el tercer principio de la MBE: la evidencia nunca puede dictar el curso de acción óptimo, siempre debe considerarse en el contexto de los valores y preferencias. En esta línea una GPC puede estar basada en la evidencia, pero la forma en la que está dirigida dependerá seguramente del grupo de expertos y del contexto. En síntesis, una GPC no obliga a abandonar el razonamiento crítico, sino que, la misma actúa en forma de pauta de actuación recomendada que se debería tener en cuenta para el análisis y toma de decisiones. Resulta fundamental comprender cómo leer y analizar las GPC y con ello la evidencia citada en las mismas, ya que, ante la ausencia de evidencia claramente aplicable a determinado contexto clínico, el médico se podría ver obligado a emplear una GPC con evidencia dudosa, de poca relevancia o mala calidad; llevándolo a una medicina sesgada por la evidencia.⁽¹⁵⁾ Con fines prácticos se deben considerar algunos de estos elementos al momento de valorar la credibilidad de una GPC: debe estar basada en una revisión sistemática de la mejor evidencia disponible, desarrollada por un grupo multidisciplinario de expertos, valorar subgrupos o poblaciones pacientes particulares, contar con proceso explícito de la interpretación de la evidencia para disminuir los sesgos, índices de calidad de la evidencia así, debe quedar claro los beneficios y riesgos de las intervenciones terapéuticas, y por último un plan de actualización. Recordar que no todos los documentos llamados GPC constituyen una GPC, que es necesario valorar la calidad de la evidencia citada en ellas, y que si bien son herramientas para ayudar en la toma de

decisiones, no reemplazan (sino que complementan) las decisiones clínicas aportadas por la experiencia.⁽⁶⁾ Con esta mirada debería analizarse lo que recomiendan cada una de las GPC mencionadas sobre el tratamiento de los primeros escalones del asma. Será necesario contar con más información para poder establecer el rol de los CI y otros antiinflamatorio en las exacerbaciones y el asma leve.



Referencias bibliográficas

- 1- Robbins. Patología Humana. Novena Edición. 2013.
- 2- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2020.
- 3- SIGN158. British guideline on the management of asthma. 2019.
- 4- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Disponible en: www.ginasthma.org
- 5- Sociedad Española de Neumología y Cirugía. Guía española para el manejo del asma. Torácica. 2020. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
- 6- Instrumento AGREE II. 2009. Disponible en: <https://www.agreetrust.org/>
- 7- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Disponible en: www.ginasthma.org
- 8- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Disponible en: www.ginasthma.org
- 9- O'Byrne M., et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med 2018;378:1865-76.
- 10- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012. Disponible en: www.ginasthma.org
- 11- Bateman E., et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018;378:1877-87.
- 12- Telechea H. Boletín Farmacológico: ¿Qué calidad tienen las Guías de Práctica Clínica que consultan los médicos en Uruguay? 2013. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>
- 13- Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Los problemas de calidad de las guías de práctica clínica. Vol 20, Nº1 Enero-Febrero 2012
- 14- Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. JAMA. 2019.

Volumen 11 No.1
Mayo 2020



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

15- Greenhalgh.T Como leer un artículo científico. Bases de la medicina basada en la evidencia. 5ta edición. Elsevier.