

Dificultades en el control del asma

ANTOLÍN LÓPEZ VIÑA

Resumen

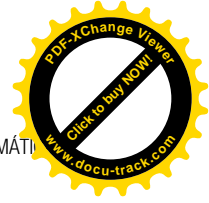
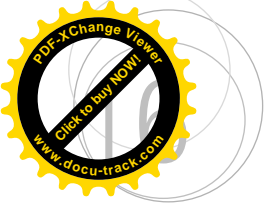
Conseguir el control de la enfermedad es una meta posible para la mayoría de los sujetos con asma, pero solamente una minoría de ellos la alcanzan.

Los factores que se asocian a un control deficiente son los siguientes: diagnósticos erróneos, pautas terapéuticas incorrectas, incumplimiento terapéutico, presencia de co-morbilidades, exposición continua a agravantes, falta de conocimientos de los médicos y, por último, la propia gravedad de la enfermedad (asma de control difícil)

Los pacientes con dificultades para el control del asma deberían ser estudiados en consultas especializadas, con médicos habituados a tratar con este tipo de enfermos. Debe primero asegurarse el diagnóstico con datos objetivos, después prescribir un tratamiento óptimo (casi siempre con una pauta de esteroides orales), conocer el cumplimiento por parte de los pa-

cientes y utilizar estrategias para mejorarlo. Posteriormente, en los que sigan con control deficiente, buscar comorbilidades (fundamentalmente disfunción de cuerdas vocales, síndrome de hiperventilación, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias recurrentes, disfunción psicológica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño) y la presencia de factores agravantes (mascotas, fármacos, exposición laboral, tabaquismo). En los pacientes con asma de control difícil (cuando después de valorar todo lo anterior su control sigue sin ser adecuado) se deben buscar las mejores alternativas (tiotropio, macrolidos, mepolizumab, triamcinolona o termoplastia) de forma individual.

El asma es una enfermedad de paradojas. Así, por un lado, en los últimos años, a pesar de incrementarse la prevalencia, las exacerbaciones graves y las hospita-



lizaciones, las muertes por la enfermedad disminuyeron; por otro lado, a pesar de la impresión de los clínicos y de los resultados de los ensayos clínicos que demuestran que con los fármacos actuales se consigue un buen control en la mayoría de pacientes, diferentes estudios¹⁻⁶ en distintas partes del mundo demuestran que ocurre lo contrario, ya que sólo una minoría mantienen el asma controlada.

Da la impresión de que con los nuevos conocimientos, los tratamientos actuales y un mejor cuidado disminuyen las complicaciones graves, pero no los síntomas diarios o las exacerbaciones menos graves. La experiencia finlandesa⁷, con una estrategia nacional para mejorar el cuidado del asma, demuestra que, a pesar del aumento progresivo de la prevalencia, los ingresos y la mortalidad disminuyen en relación a un mayor uso de esteroides inhalados y un seguimiento más adecuado.

Podría pensarse también que las formas graves de asma aumentan pero que no necesitan hospitalizaciones gracias a un mejor cuidado. La constatación en algunos estudios de que en pacientes con asma leve tampoco se consigue el control^{1,3} va en contra de esta hipótesis, o al menos puede no ser el único argumento.

Evidentemente, seguro que entre los pacientes con control deficiente se incluyen aquellos con asma de control difícil (ACD) en los que la intensidad de su enfermedad hace que los tratamientos disponibles no pueden conseguir su control, pero se considera que este grupo de asmáticos representa aproximadamente el 5% del total, mientras en los estudios epidemiológicos solamente se controla bien a un tercio de los pacientes. En el estudio AIRE¹ sólo el 35% tiene su asma totalmente controlada. Otros estudios²⁻⁶ en diferentes partes del mundo, incluyendo España, llegan a

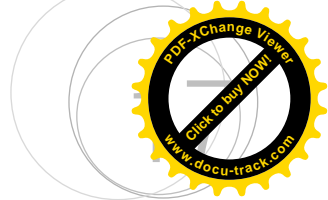
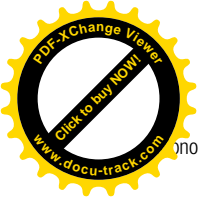
conclusiones similares. En todos los estudios se constata que los pacientes tienen síntomas diarios, despertares nocturnos, usan agonistas β_2 adrenérgicos de alivio a diario, y padecen crisis en porcentajes muy altos. Incluso con tratamientos aparentemente correctos, menos de la mitad de los pacientes tienen un buen control de la enfermedad, tal y como se demuestra en el estudio ASES⁴. Parece pues evidente que la mayoría de los pacientes con control deficiente no tienen ACD, o sea que la falta de control no puede atribuirse a su gravedad.

El mal control del asma, por la razón que sea, supone siempre una tremenda carga para los pacientes: duermen mal, ingresan más, tienen más absentismo laboral, etc..., y para el sistema sanitario, ya que se conoce que los costes sanitarios por esta enfermedad son mucho más altos en estos pacientes que en aquellos con asma bien controlada⁸.

Existen numerosos trabajos⁹ que tratan de conocer los factores que se asocian al mal control del asma. De ellos se desprende que hay varias razones que pueden explicar por qué no se consigue el control en muchos pacientes: diagnósticos erróneos, pautas terapéuticas incorrectas, incumplimiento terapéutico, presencia de co-morbilidades, exposición continua a agravantes, falta de conocimientos de los médicos y, por último, la propia gravedad de la enfermedad (asma de control difícil).

Diagnósticos erróneos

Es frecuente que pacientes enviados a consultas específicas de formas graves de asma, estén erróneamente diagnosticados y por lo tanto con tratamientos inadecuados y sin control de los síntomas. Está muy reconocido el infradiagnóstico del asma, pero menos



lo que se podría llamar el supradiagnóstico, pacientes identificados como asmáticos pero que no padecen la enfermedad. En un estudio canadiense, casi un tercio de los pacientes con diagnóstico de asma no lo padecían¹⁰, similarmente en Suecia había un 34% de diagnósticos erróneos¹¹.

Hay una larga lista de enfermedades que pueden confundirse con asma (Tabla I).

En adultos, las enfermedades obstructivas que más frecuentemente se confunden con asma son la EPOC, las bronquiectasias y las bronquiolitis. Respecto a las enfermedades sin obstrucción bronquial que más se confunden con asma son: la disfunción de cuerdas

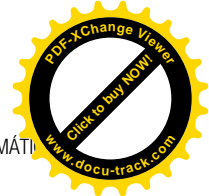
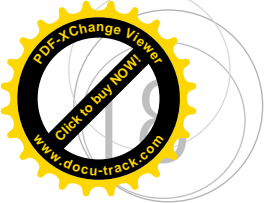
vocales (DCV) y los desórdenes respiratorios funcionales, por lo que deben de valorarse estas posibilidades de forma cuidadosa.

Ante un paciente con asma que no tenga una buena respuesta al tratamiento, lo primero que debe hacerse es comprobar que el diagnóstico sea correcto. No sólo la anamnesis debe sugerir asma, sino que además habrá que comprobar cuándo y cómo se demostró obstrucción de la vía aérea y cómo respondió al tratamiento.

Para realizar el diagnóstico de asma, además de unos síntomas compatibles y una prueba objetiva que demuestre reversibilidad de la obstrucción, o la presen-

TABLA I
Factores asociados al mal control del asma

- Diagnósticos erróneos.
- Pautas terapéuticas incorrectas.
- Incumplimiento terapéutico.
- Presencia de co-morbilidades.
- Exposición continua a agravantes.
- Falta de conocimientos de los médicos.
- La gravedad de la enfermedad.



cia de hiperreactividad bronquial o de inflamación (FeNO alto o eosinófilos en esputo inducido), el paciente tiene que responder al tratamiento. Si no es así, es decir, si la respuesta es mala, lo primero que debe hacerse es cuestionar el diagnóstico. En estas circunstancias es frecuente cometer el error de aumentar las dosis o el número de fármacos.

En los casos en los que exista cualquier tipo de duda, no haya datos objetivos o la respuesta al tratamiento no sea adecuada, deberá siempre realizarse un pro-

cedimiento diagnóstico riguroso para comprobar que el paciente tiene asma.

Pautas terapéuticas incorrectas

Una pauta terapéutica inadecuada es frecuentemente la causa de un control deficiente. Por lo tanto, cuando esto ocurre en un sujeto con un diagnóstico

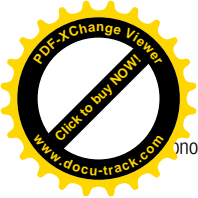
TABLA II
Enfermedades que pueden confundirse con asma en el adulto

Que cursan con obstrucción bronquial

- EPOC
- Bronquiectasias
- Bronquiolitis obstructivas
- Tumores en o invadiendo las vías centrales
- Obstrucciones traqueales (tumores, anillos vasculares)
- Traqueobroncomalacia
- Como parte de la diátesis asmática: Aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinofílicos pulmonares

Que cursan sin obstrucción bronquial

- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de hiperventilación
- Disneas funcionales



correcto de asma, lo primero será poner un tratamiento óptimo, que en estos casos deberá incluir una pauta corta de esteroides orales.

No es raro en la práctica clínica encontrar pacientes con asma que aparentemente están con un tratamiento correcto, ya que tienen prescrito una pauta de los escalones más altos de las guías de asma, con síntomas diarios, obstrucción espiratoria o crisis repetidas que, cuando se les prescribe una pauta de esteroides orales, consiguen el control y después a largo plazo lo mantienen con menos fármacos y menor dosis que cuando el control era deficiente.

Algunos estudios¹⁻⁵ muestran que sigue habiendo un porcentaje alto de pacientes con asma que no tienen prescrito esteroides inhalados, asociándose a un peor control y un mayor uso de recursos sanitarios.

Incumplimiento terapéutico

Los fármacos para el asma, principalmente los esteroides inhalados, son muy eficaces, pero dejan de serlo si no son tomados.

La falta de adherencia al tratamiento es un problema importante en todas las enfermedades crónicas, ya que un buen cumplimiento se consigue solamente en un 30 a 50% de los pacientes y esto es independiente de la enfermedad estudiada. Aquellas enfermedades en las que el riesgo de complicaciones graves no es evidente, en las que la prescripción, en lugar de aliviar los síntomas, pretende instaurarse como hábito, y aquellas que requieren cambios en el estilo de vida, tienen grados de cumplimiento todavía más bajos. No es extraño por tanto que en el asma bronquial el cumplimiento sea muy bajo. El hecho de que los estudios de adherencia en asma estén realizados en diferentes

poblaciones con diferentes fármacos o con diferentes medidas hace que el rango sea muy amplio (del 15% al 65%)¹²⁻¹⁷.

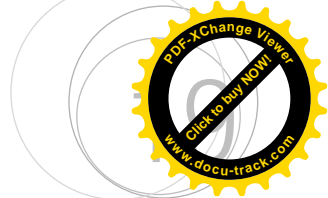
El incumplimiento terapéutico es quizás la causa más frecuente de control deficiente del asma en sujetos aparentemente tratados adecuadamente.

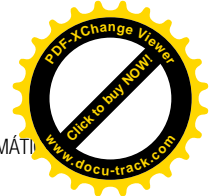
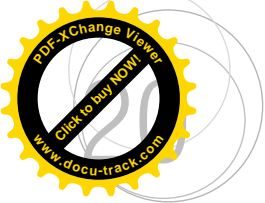
Las causas de incumplimiento pueden clasificarse en tres categorías: errático (sabe como tomarlo, pero no lo hace bien porque se olvida), no intencionado (no sabe que no lo hace correctamente, por mala interpretación de las pautas, deficiente técnica de inhalación, problemas cognitivos, etc.) o intencionada (deja de tomar la medicación por decisión personal, porque cree que es ineficaz, innecesario o peligroso).

Parece lógico pensar que las estrategias para mejorar la adherencia deben ser individuales. Una intervención que pueda ser eficaz en algunas situaciones (como utilizar recuerdos para pacientes que olvidan) puede ser ineficaz en otro (por ejemplo si el paciente evita tomar la medicación por los efectos indeseables del fármaco).

Al diseñar una estrategia individual para mejorar la adhesión debe considerarse no sólo el tipo de incumplimiento, sino también los factores que influyen en el cumplimiento, como el régimen terapéutico, las creencias, expectativas, percepciones y alteraciones psicológicas de los pacientes, y la relación médico-paciente.

Comparado con los miles de ensayos clínicos sobre la eficacia de diferentes fármacos, tan sólo existen unos pocos estudios rigurosos de valoraciones sobre adherencia¹⁸, y estos demuestran que las estrategias evaluadas no son muy eficaces. Probablemente esto sea en parte consecuencia de las dificultades para diseñar estudios que demuestren la eficacia de interven-





ciones no farmacológicas que, además, suelen tener diferencias metodológicas notables, pero es también a consecuencia de que las intervenciones de adhesión no son generalizables porque los comportamientos de la adhesión tampoco lo son.

El descubrimiento de una intervención simple que fuese efectiva en todas las situaciones sería la solución a todos los problemas de cumplimiento. Recientemente se demostró la eficacia de una intervención que consiste en negociar la pauta terapéutica con los pacientes¹⁹.

Presencia de co-morbididades

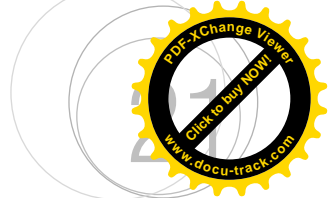
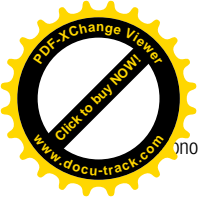
Hay muchas enfermedades (Tabla III) que pueden coexistir con asma y ser la causa de la falta de control, por lo que es necesario identificarlas y tratarlas adecuadamente.

Tanto la DCV como la hiperventilación y los trastornos funcionales pueden coexistir con asma y ser la causa de un aparente mal control de la enfermedad. Es conocido que todas estas entidades son más frecuentes en pacientes asmáticos que en la población sin asma.

Es un estudio realizado en el Reino Unido²⁰ entre pacientes de atención primaria se vio que el 28% de

TABLA III
Comorbilidades que influyen en el control del asma

- Disfunción de cuerdas vocales.
- Síndrome hiperventilación
- Disneas funcionales
- Rinosinusitis
- RGE
- SAHS
- Trastornos psicológicos
- Obesidad



los asmáticos tenían síndrome de hiperventilación medido con el cuestionario de Nijmegen. En nuestro país²¹ entre 157 pacientes con asma que acudieron consecutivamente a una consulta ambulatoria de Neumología la prevalencia de síndrome de hiperventilación, utilizando el mismo cuestionario para medirlo, era del 36%. Entre asmáticos atendidos en un hospital²² la prevalencia llegaba hasta el 42%. En todos los estudios se observa que los pacientes con asma y síndrome de hiperventilación acuden más a urgencias y tienen más hospitalizaciones que aquellos que sólo tienen asma, aunque no hay diferencias en la gravedad de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos sugieren que asma y rinitis coexisten en el mismo paciente en el 75-80% de pacientes con asma²³. La rinitis es un factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la gravedad del asma, pero el tratamiento de la rinitis puede mejorar el control del asma²³.

El reflujo gastroesofágico (RGE) se asocia a asma, aunque su contribución a dificultar el control es menos clara, así como que su tratamiento mejore el control de la enfermedad²⁴.

Se conocía que la prevalencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) entre asmáticos graves era mayor que en pacientes con asma más leves²⁵. Recientemente se demostró que el SAHS es un factor de riesgo de exacerbaciones frecuentes de asma²⁶.

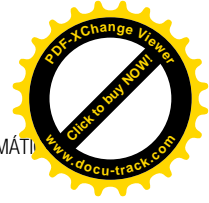
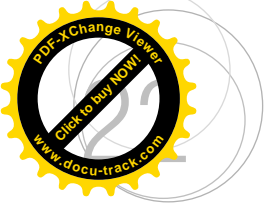
La relación entre obesidad y asma es controvertida, algunos estudios²⁷ sugieren que la obesidad se asocia a un pobre control, fundamentalmente a mayor número de ingresos.

Varios estudios constatan que la prevalencia de comorbilidades es muy alta en asma grave y que contribuyen al control deficiente^{26,28}.

En la cohorte del estudio SARP²⁸, entre los pacientes con asma grave el porcentaje de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), RGE, historia de sinusitis, o neumonía era mucho más alto que en los que tenían formas de asma menos graves. Ten Brinke et al²⁶. muestran que 5 enfermedades: enfermedad sinusal severa, RGE, infecciones respiratorias recurrentes, disfunción psicológica y SAHS, se asociaban a tener muchas crisis en asma grave. En este estudio todos los pacientes con crisis frecuentes exhibían al menos una de esas enfermedades y el 52% tenían al menos tres de ellas. En la cohorte del estudio ENFUMOSA²⁹ el asma grave se asociaba con obesidad, sensibilidad a aspirina, sinusitis y ser mujer, y era inversamente asociado con la atopia.

Los mecanismos propuestos para explicar la influencia de las comorbilidades en el asma son varios³⁰: responsable de la evolución hacia diferentes fenotipos (como puede pasar en la obesidad, el tabaquismo, la intolerancia a AINE o la broncoaspergilosis alérgica); ser parte del mismo proceso patofisiológico (por ejemplo la rinosinusitis); actuar como factor de confusión en el diagnóstico o en la medida del control (por ejemplo la obesidad, el SAHS, o la DCV); asociarse con una exposición específica o condición que module la expresión clínica del asma o el cumplimiento terapéutico (como podría pasar con el RGE, las infecciones, el tabaquismo o los trastornos psicológicos).

Para conseguir el control del asma, por lo tanto, es necesario identificar y tratar todas las comorbilidades, evidentemente con una mayor prioridad en las mal controladas.



Exposición persistente a agentes agravantes

Entre los factores más frecuentemente asociados a un mal control de la enfermedad se incluye la exposición permanente a un alérgeno al cual se es sensible (por ejemplo mascotas domésticas), consumir fármacos que agravan el asma como β -bloqueantes, AINE y quizás, en una minoría de pacientes, inhibidores de la encima convertidora de angiotensina (IECA), la exposición ocupacional y, por último, y de forma especial, el tabaquismo.

La exposición continua a algunos alérgenos (fundamentalmente ácaros, alternaria y cucaracha) se ha asociado con algunos aspectos de la gravedad del asma³¹. En un estudio de pacientes graves, de los 28 pacientes analizados, todos tenían pruebas cutáneas positivas a los antígenos de acaro, perro o gato y 20 de los 28 a los tres, mientras que en los sujetos con asma leve la sensibilización era mucho más baja³¹.

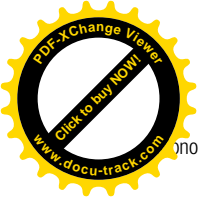
En el interrogatorio a un paciente mal controlado no pueden faltar preguntas directas sobre la utilización de β -bloqueantes, tanto por vía oral como tópica (conjuntival), porque puede ser la causa de la falta de control. La aspirina y el resto de AINE provocan exacerbaciones del asma en un 4 a 28% de los casos, según diferentes estudios, aumentando hasta un 30-44% en los que se asocia rinosinusitis o poliposis nasal. La prevalencia estimada en una revisión sistemática se sitúa en el 21% de adultos y el 5% de niños³². En el estudio TENOR³³ se comprobó que en los pacientes con asma, la sensibilidad a AINE se asociaba a un incremento de la gravedad de la enfermedad. Los IECA provocan tos hasta en el 32% de los pacientes que los toman, aunque no está claro que la incidencia en asmáticos sea mayor. La presencia de tos

en un paciente con asma que toma este fármaco obliga a retirarlo.

Un estudio francés³⁴ demuestra que existe una asociación entre asma grave de comienzo en la edad adulta y exposición a sustancias ocupacionales. El asma ocupacional debe ser considerado en todos los casos de asma en el adulto, ya que se demuestra en un 9 a 15% de ellos³⁵, teniendo en cuenta además que muchos irritantes de diferentes puestos de trabajo pueden empeorar un asma ya existente. Una historia compatible junto a la demostración de obstrucción variable que mejora al evitar la exposición ponen en la pista de este tipo de asma.

Existe actualmente una evidencia clara que el tabaco tiene un impacto adverso en el control del asma. En un estudio inglés se demuestra que los fumadores con asma ingresan tres veces más que los no fumadores. El fumar cigarrillos no sólo es un desencadenante de crisis agudas de asma o el factor más importante de una pérdida progresiva de la función pulmonar, sino también una causa de cierta refractariedad a los fármacos. Chaudhuri et al³⁶ demostraron que la respuesta clínica y funcional a esteroides orales era mucho mejor en asmáticos no fumadores que en aquellos que fumaban. Hay tres razones propuestas para explicar la resistencia relativa a esteroides: la inflamación tiene más neutrófilos y los esteroides son poco eficaces para reducirlos³⁷; el tabaco produce stress oxidativo, lo cual daña la actividad de la deacetilasa-2 histona, que a su vez lleva a reducir la actividad antiinflamatoria de los esteroides³⁸; y, por último, el tabaco aumenta la producción de leucotrienos y éstos no se reducen con esteroides³⁹.

Es necesario identificar a los pacientes fumadores y conseguir que dejen de fumar. Algunos estudios señalan que el tratamiento con dosis altas de esteroides



o añadir antileucotrienos o teofilinas puede mejorar el control en estos sujetos.

Falta de conocimientos de los médicos

Los médicos deben reconocer que cuando un paciente con asma no se controla es muy probable que no lo estén haciendo todo correctamente. Se ha demostrado que el control del asma mejora cuando se consigue que los conocimientos del médico en diferentes aspectos del asma aumenten^{40,41}.

En un estudio en el que se investigaba los factores relacionados con el médico que pudiesen tener relación con el control de los pacientes, Braido *et al.*⁴⁰ muestran que sólo el 20% eran capaces de clasificar el control correctamente, y la mayoría de ellos opinaba que hasta un 40% de los asmáticos no necesitaban tratamiento continuo y que los planes de autotrataamiento sólo eran plausibles en un número muy pequeño de sujetos. De forma similar, en un estudio español⁴² se constata que 2/3 de los médicos que tratan a pacientes con asma no realizan ningún tipo de educación en el seguimiento. En otro estudio se demuestra que un 22% de los médicos piensan que cuando mejoran los síntomas los fármacos pueden tomarse de una forma menos regular y el 15 % incluso retirarlos cuando están asintomáticos.

Gravedad de la enfermedad (asma de control difícil)

El asma de control difícil (ACD) no tiene una definición que esté aceptada universalmente. Normalmente se

utiliza este término para referirse a los pacientes que, a pesar de estar con esteroides inhalados a dosis altas y β_2 -agonistas de acción prolongada, tienen crisis frecuentes o síntomas persistentes. Para su diagnóstico se recurre a unos criterios consensuados^{43,44}.

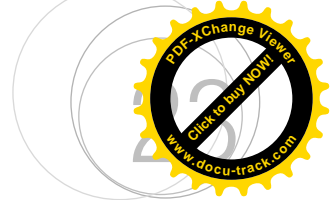
La prevalencia de ACD no es conocida, ya que es muy difícil hacer estudios epidemiológicos para una entidad sin una definición precisa, pero se estima que afecta de un 5% a un 10% de las personas con asma.

Aunque porcentualmente son pocos, suponen el mayor porcentaje de costes sanitarios por asma. Además, son los que tienen limitaciones en las actividades cotidianas, absentismo laboral, hospitalizaciones y riesgo de morir por la enfermedad.

El diagnóstico de ACD requiere un seguimiento de al menos seis meses, siguiendo un algoritmo (figura 1, modificado de referencia 44) a través del cual se descartan las otras causas de asma mal controlada reseñadas anteriormente, en las que los síntomas persistentes o la frecuencia de crisis pueden disminuirse realizando modificaciones en las pautas terapéuticas, disminuyendo el incumplimiento, tratando otras enfermedades concomitantes, o evitando agravantes.

Los hallazgos patológicos más señalados en ACD en comparación con formas más leves de asma son: mayor número de neutrófilos, incremento en la cantidad de músculo liso, mayor presencia de fibrosis (remodelado) y mayor inflamación y cambios estructurales en vías pequeñas⁴⁵.

El ACD representa un síndrome heterogéneo con una variedad de fenotipos según la edad (niños y adultos), la edad de comienzo de la enfermedad (precoz o tardía), la frecuencia de crisis (pocas crisis o muchas crisis), el daño fisiológico (con limitación crónica al flujo



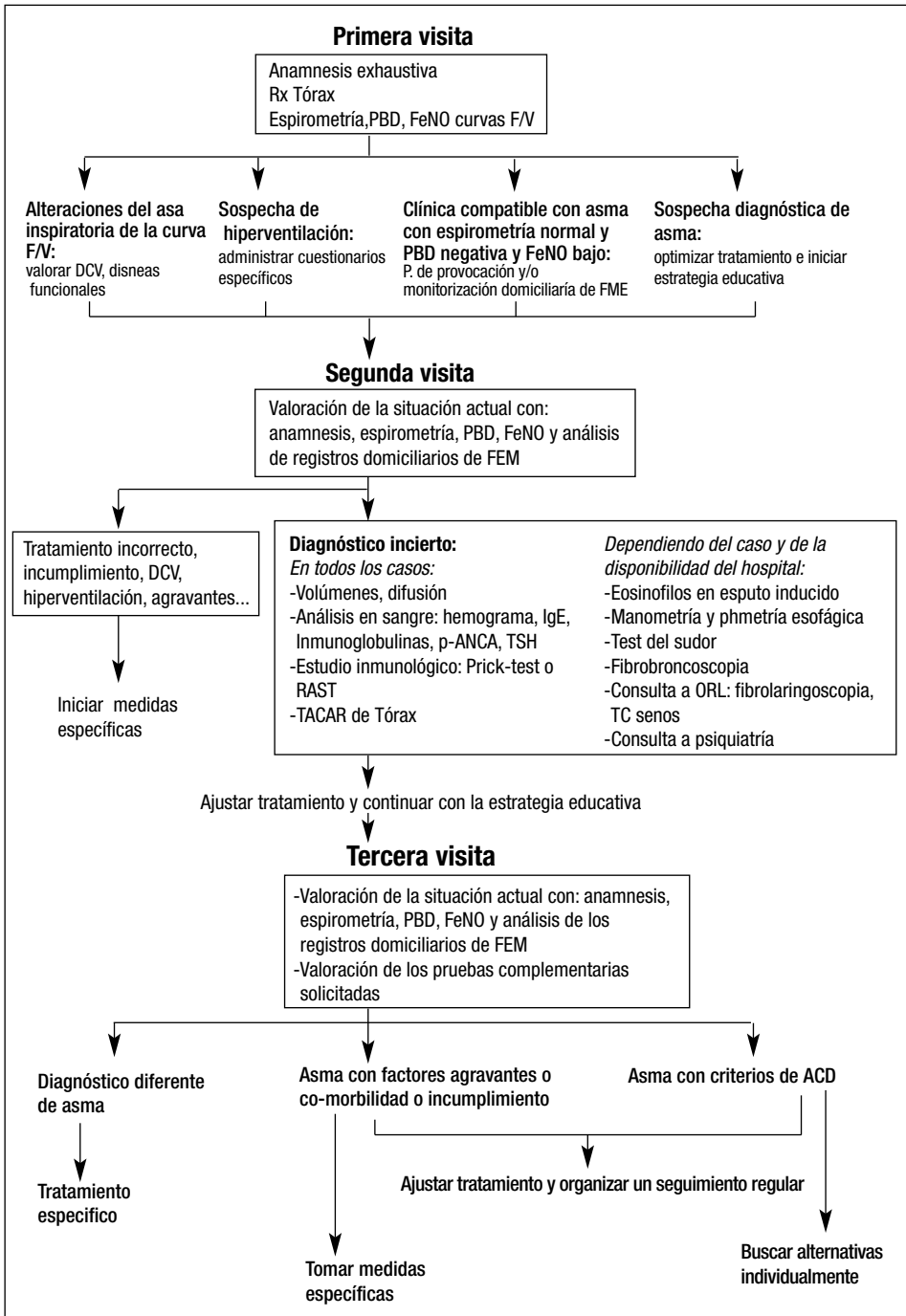
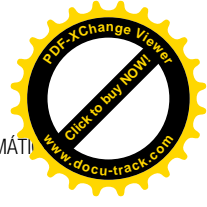
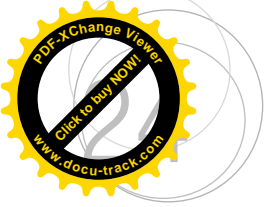
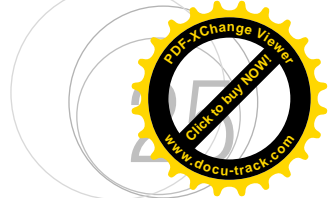
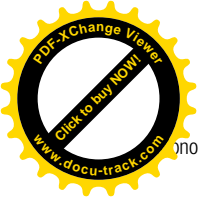


Figura 1. Protocolo para el estudio del asma con dificultades para su control (modificado de referencia)



aéreo o sin ella), el tipo de células inflamatorias implicadas (eosinófilos o neutrófilos) y la resistencia a esteroides (resistencia o dependencia). Poder clasificarlos en la práctica clínica tendría implicaciones terapéuticas, ya que podría guiar de alguna forma el tratamiento. En los últimos años se han publicado varios trabajos que tratan de identificar diferentes tipos de asma con características similares, utilizando el análisis *cluster* en un intento de clasificarlos en grupos homogéneos pero distintos entre ellos. Recientemente Moor et al⁴⁶. estudian mediante esta técnica 700 pacientes de la cohorte del estudio SARP, identificando cinco fenotipos distintos. Inicialmente utilizaron 34 variables, pero muestran que con sólo tres variables: FEV₁ prebroncodilatador y post-broncodilatador, y la edad de comienzo de la enfermedad, podían asignar al grupo adecuado en el 80% de los pacientes. Esto hace pensar que en un futuro se pueda prescribir los fármacos más adecuados para el paciente concreto.

Los pacientes con ACD deben ser estudiados tratados y seguidos en unidades especializadas con experiencia en el manejo de pacientes con asma graves.

El objetivo del tratamiento del asma según todas las normativas es el control de la enfermedad con la mínima medicación posible. Cuando no se consigue el control, el objetivo del tratamiento tiene que cambiar necesariamente, y será conseguir los mejores resultados posibles con los mínimos efectos indeseables.

Todos los paciente con ACD deben tener prescrito el tratamiento del escalón más alto de las guías, es decir, esteroides inhalados a dosis altas y β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, añadiendo o no antileucotrienos y teofilinas de forma secuencial. Es decir, probando fármacos y retirándolos si no de-

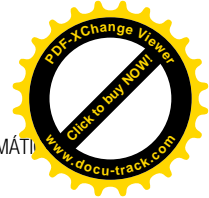
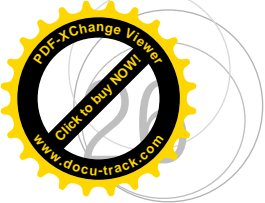
muestran eficacia para añadir el siguiente. Se deberá considerar añadir además esteroides orales cuando se mantenga un control muy deficiente de la enfermedad a pesar del tratamiento.

Además de la pauta terapéutica, debe mantenerse la actuación sobre todos los factores que pueden influir en la falta de control, tratando todas las comorbilidades, evitando desencadenantes y manteniendo en el tiempo una estrategia para promover el cumplimiento y organizar un seguimiento regular a largo plazo, a la medida de cada paciente con planes de acción por escrito.

Con esta filosofía de tratamiento se mejora el cuidado de los pacientes con ACD, pero no se consigue un buen control, por lo que son necesarias nuevas terapias.

De los numerosos fármacos estudiados en los últimos años para este tipo de pacientes solamente el Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti IgE, se recomienda en todos las guías en los escalones más altos del tratamiento, para asma alérgica con IgE elevada. Este fármaco forma complejos con la IgE, bloqueando su acción y reduciendo la respuesta asmática tanto temprana como tardía. El estudio INNOVATE⁴⁷, realizado específicamente en pacientes con ACD, ha demostrado su eficacia, disminuyendo el número y gravedad de las crisis, así como las visitas a urgencias.

En la actualidad, se dispone de fármacos de probada eficacia en muchos pacientes con asma: Esteroides inhalados y β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, antileucotrienos, teofilinas, esteroides sistémicos y omalizumab; pero con ellos no se consigue el control en ACD. Hay estudios con datos esperanzadores con



otros tratamientos, utilizados en pacientes seleccionados que pueden mejorar esta situación.

Es conocido que la identificación de eosinofilia en esputo se asocia a una respuesta favorable a esteroides. Algunos estudios sugerían que la ausencia de eosinófilos, por el contrario, se asociaría a una pobre respuesta a esteroides. Berry et al⁴⁸, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado, prueba la respuesta a mometasona en asma eosinofílica y no eosinofílica, demostrando que esta última representa una forma de resistencia a glucocorticoides.

Parece lógico que se busquen alternativas para el tratamiento del ACD con el fenotipo celular neutrofílico.

Una revisión sistemática publicada en la Cochrane⁴⁹ en 2004 llegaba a la conclusión que en el asma los anticolinérgicos no estaban justificados, pero sus autores animaban a hacer estudios por subgrupos.

Posteriormente Park et al⁵¹, estudiaron 160 pacientes con asma grave y limitación crónica al flujo aéreo (LCFA), a los que se les añadía Tiotropio al tratamiento que ya seguían. Se observa que en el 33% de los sujetos hay respuesta y que ésta se asociaba al polimorfismo de los receptores β_2 -adrenergicos Arg 16 Gly.

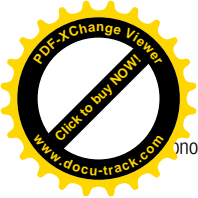
En base a estos estudios es posible que los anticolinérgicos deban recomendarse en los pacientes con asma grave neutrofílica, que tengan LCFA y el polimorfismo Arg16Gly.

Simpson et al⁵², basándose en la idea de que los macrólidos tienen eficacia in vitro contra IL-8 y neutrófilos, estudiaron la eficacia de la claritromicina en pacientes con asma refractaria y específicamente en un subgrupo de pacientes con asma no eosinofílico, demostrando que este fármaco no sólo reduce significativamente la

concentración de IL-8 y elastasa y el número de neutrófilos, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes con asma no eosinofílico, sugiriendo por tanto que puede tener un papel en estos pacientes.

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una diana terapéutica en enfermedades crónicas donde están implicados los neutrófilos, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Chron o la psoriasis. Se comprobó que en asmas graves hay un exceso de TNF- α ⁵³ y se realizaron varios estudios para valorar la eficacia de los TNF- α en ACD. Berry et al⁵⁴, con etanercept demuestran que hay una mejoría de la hiperrespuesta bronquial, la calidad de vida y en la función pulmonar contra placebo. Estudios posteriores^{55,56}, no corroboran estos hallazgos. Wenzel et al⁵⁶ utilizan Golimumab en un estudio multicéntrico, no demostrando eficacia en ACD y, además, en el grupo que tomaba este anti TNF- α hubo una muerte y aparecieron 8 tumores malignos. Habrá que esperar otros estudios en pacientes más seleccionados para conocer el papel de estos fármacos y poder recomendarlos.

También se necesitan alternativas en los casos de asma eosinofílica que responden mal al tratamiento. La Triamcinolona, un esteroide parenteral, se usa desde hace muchos años en asma grave, pero siempre hubo mucha controversia en su uso por los efectos secundarios. Ten Brinke et al⁵⁷ en 2004 realizan un interesante trabajo en pacientes que mantenían eosinofilia en esputo a pesar del tratamiento con Prednisona oral. Demuestran que en estos pacientes la Triamcinolona disminuye los eosinófilos y mejora el FEV₁. Recientemente se han publicado dos estudios con Mepolizumab^{58,59}, que es un anticuerpo monoclonal contra interleuquina-5 (citoquina proeosinofílica) en una población similar, que mantenía eosinofilia a



pesar del tratamiento, demostrándose que el mepolizumab disminuye el número de exacerbaciones, así que por lo tanto es posible que en el futuro sea una alternativa terapéutica.

La hipertrofia y la hiperplasia del músculo liso bronquial, que se describen en el ACD, forman parte de los cambios de remodelado bronquial que se asocian a la resistencia al tratamiento y a la pérdida progresiva de función pulmonar. Se pensó que reducir la cantidad de músculo liso podría disminuir la hiperreactividad bronquial y tener otros efectos beneficiosos. La termoplastia (aplicación de calor a través de una fuente de radiofrecuencia) resultó eficaz para reducir la cantidad de músculo liso bronquial.

Se describió un método⁶⁰ a través del fibrobroncoscopio en tres sesiones separadas por unas tres semanas. El tratamiento se aplica en todos los bronquios al alcance visual del broncoscopista de 3 a 10 mm de diámetro.

Cox et al⁶¹. habían hecho un estudio donde demostraban que en el grupo que trataban con termoplastia los pacientes experimentaban menos crisis por año, más días libres de síntomas y mejor la calidad de vida comparándolos con los del grupo control. Los hallazgos se cuestionaron por la metodología del trabajo, ya que a los controles no se les habían hecho fibrobroncoscopia, y por otra parte porque la técnica se asociaba a un aumento de complicaciones a corto plazo.

Estos mismos autores realizaron un ensayo clínico con controles simulados⁶² (les hacían fibrobroncoscopia e incluso accionaban la fuente de radiofrecuencia que emitía sonido sin que el broncoscopista supiese si hacía o no la termoplastia) donde constatan que en as-

ma grave la termoplastia mejora la calidad de vida, disminuyen las exacerbaciones graves y el uso de recursos sanitarios a partir del sexto mes postratamiento. Estos resultados son analizados en un editorial⁶³ de la revista que lo publica, refieren que la mejoría de la calidad de vida obtenida es menor que lo que se considera como diferencia clínicamente importante y que la mayor debilidad del estudio es que no incluyen un periodo de pre-inclusión con optimización del tratamiento, y que por lo tanto es posible que alguno de los pacientes reclutados se beneficien más de otras terapias con eficacia ya demostrada.

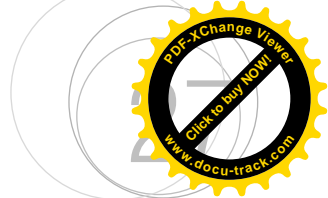
Cuando se plantea utilizar cualquier alternativa de las descritas anteriormente debería siempre utilizarse un protocolo riguroso de tratamiento, que asegure que el paciente no se beneficia de terapias eficaces y suficientemente probadas.

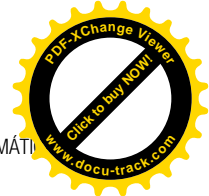
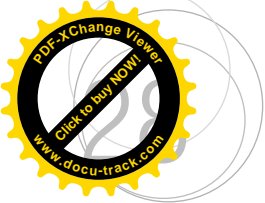
Conclusiones

Aunque teóricamente el control del asma se puede conseguir en el 90% de los pacientes, en la vida real se consigue solamente en un tercio de ellos.

Esto que ocurre en el asma, no es diferente de lo que pasa en otros aspectos de la vida, donde lo que se sueña (lo que se desea conseguir) y lo que ocurre en la realidad (lo que se consigue) están normalmente separados por una gran brecha. La realidad está llena de dificultades (incluso desconocidas) que hay que superar para acercarse a los sueños. Algunas personas, las que ponen más empeño y realizan mayor esfuerzo, lo consiguen.

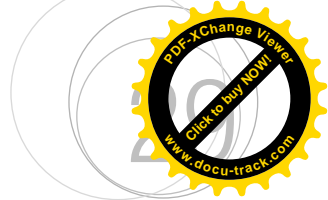
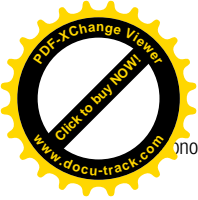
Con el asma, para conseguir el control ideal, también hay empeñarse y realizar esfuerzos colecti-





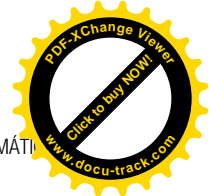
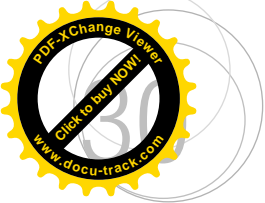
vos e individuales, para salvar las importantes dificultades que afortunadamente son conocidas y que tienen que ver con la adecuación del diagnóstico y las pautas terapéuticas, el incumplimiento de los pacientes, la identificación y tratamiento de las comorbilidades, la evitación de agravantes, los propios conocimientos de los médicos y el manejo especializado de los casos en los que ni salvando las barreras se consigue el control.

Los pacientes con dificultades para el control del asma deberían ser estudiados en consultas especializadas. Debería seguirse un protocolo sistemático para asegurar el diagnóstico, el tratamiento óptimo y conocer el cumplimiento por parte de los pacientes. Posteriormente, en los que sigan con control deficiente buscar comorbilidades o la presencia de factores agravantes. En los pacientes con ACD (refractarios al tratamiento) después de pasar por los protocolos anteriores se deben buscar las mejores alternativas de forma individual.

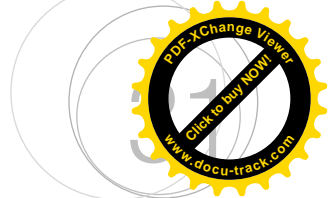
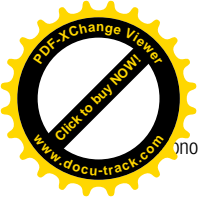


Bibliografía

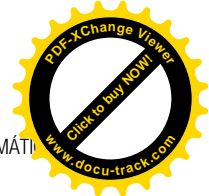
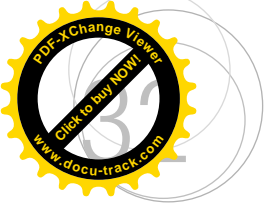
1. Rabe KF, Vermiere PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16 :802-807.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114:40-7.
3. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X; ESCASE Group. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med*. 2007;101:919-24.
4. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1360-7.
5. López Viña A, Cimas JE, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respir Med* 2003; 97:872-881.
6. Díez Jde M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. *J Asthma*. 2008;45:740-6
7. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):663-70. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, Nieminen MM, Kontula E, Laitinen LA. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):663-70.
8. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al; por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481-6.
9. Haughney J, Price D, Kaplan A, et al.. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med*. 2008;102:1681-93.
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008; 179:1121-31
11. Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract*. 1999;16:112-6.
12. Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallch RL. An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. dosing



- of inhaled beclomethasone. *Chest* 1992; 102: 1342-1346.
13. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-333.
 14. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J* 1993; 6: 886-890.
 15. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: Does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance?. *Eur Respir J* 1994; 7: 504-509.
 16. Kelloway JS, Waytt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1349-1352.
 17. Mattke S, Martorell F, Hong SY, Sharma P, Cuellar A, Lurie N. Anti-inflammatory medication adherence and cost and utilization of asthma care in a commercially insured population. *J Asthma*. 2010;47(3):323-9.
 18. R. Brian Haynes, Elizabeth Ackloo, Navdeep Sahota, Heather Pauline McDonald, Xiaomei Yao. Interventions for enhancing medication adherence *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3
 19. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:566-77.
 20. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-1100.
 21. Martínez Moragón E, Perpiñá Tordera, Belloch Fuster A, de Diego Damiá A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 267-271.
 22. McClean AN, Howells J, Chaudri G, Boid G. Use of the Nijmegen Hyperventilation questionnaire and hyperventilation provocation test in a hospital asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A652.
 23. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaer N, and Aria Workshop Group. Impact on asthma. Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-S334.
 24. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1097-1098.
 25. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40: 865-871.
 26. ten Brinke A, Sterk PJ, Maselee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-818.
 27. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and

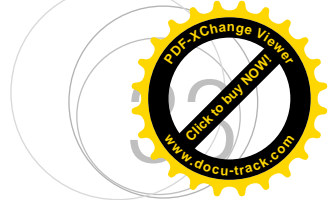
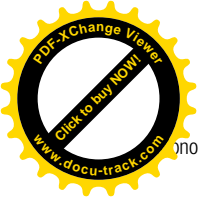


- control in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:507-11.
28. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 405-13.
 29. Gaga M, Papageorgiou N, Yioungioti G, et al. ENFUMOSA Study Group. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:954-9
 30. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:897-906.
 31. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13: 654-659.
 32. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434-440.
 33. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L for the TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-975.
 34. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffman F, Kennedy SM, for the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA). Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440-445.
 35. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
 36. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon E, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-1311.
 37. Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest.* 2006;129:661-8.
 38. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:127-33.
 39. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J.* 2005;25:552-63.
 40. Braido F, Baiardini I, Stagi E, Piroddi MG, Balestracci S, Canonica GW. Unsatisfactory asthma control: astonishing evidence from general practitioners and respiratory medicine specialists. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:9-12.
 41. Panettieri RA Jr, Spector SL, Tringale M, Mintz ML. Patients' and primary care physicians' beliefs about asthma



ma control and risk Allergy Asthma Proc. 2009;30:519-28.

42. Plaza V, Bolívar I, Giner J, et al. [Knowledge of and attitudes and adherence to the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA) among Spanish health care professionals: the GEMA test Project] Arch Bronconeumol. 2008;44:245-51.
43. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2341-51.
44. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, et al. Normativa para el asma de control difícil. Arch Bronconeumol 2005; 41: 505-515.
45. Wenzel S. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. Clin Chest Med 2006; 27: 29-40.
46. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:315-23.
47. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on- therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) INNOVATE Allergy 2005;60:309-316.
48. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax. 2007; 62: 1043-9.
49. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003269.
50. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. Eur Respir J. 2008;31:1379-80.
51. Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy. 2009 May;64(5):778-83.
52. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 148-55.
53. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. Thorax. 2005; 60: 1012-8.
54. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. N Engl J Med. 2006; 354: 697-708
55. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. Thorax. 2008; 63: 584-91.



56. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of TNF- α Blockade in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:549-58.
57. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:601-5.
58. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985-93.
59. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973-84.
60. Torrego Fernandez A. Termoplastia bronquial en el tratamiento del asthma. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 85-91.
61. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1327-37.
62. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jan 15;181:116-24.
63. Bel EH. Bronchial thermoplasty: has the promise been met? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:101-2.