

Asma de control difícil y su tratamiento

LUIS MANUEL ENTRENAS COSTA

Unidad de gestión clínica de neumología.
Hospital universitario Reina Sofía. Córdoba

Luis.M.Entrenas@gmail.com

RESUMEN

El término asma designa una gran variedad de cuadros clínicos difíciles de definir porque para ello hay que recurrir a enumerar características clínicas, patogénicas, funcionales e incluso de respuesta al tratamiento.

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con arreglo al nivel de gravedad que muestran obteniendo, en la mayoría de los casos, una respuesta clínica adecuada en los términos que definen las guías como control. Sin embargo, existe un grupo de pacientes, el 5% según las guías, que no consigue el control a pesar de mantener un tratamiento adecuado a su nivel de gravedad; es lo que se denomina asma de control difícil.

En el presente trabajo, se revisa el asma de control difícil especialmente en su vertiente diagnóstica porque en una gran parte de estos pacientes, o bien no hay asma, o ésta coexiste con otra patología que pasa desapercibida y dificulta lograr el control.

Por último, se exponen las diferentes estrategias de tratamiento, no sólo los disponibles en las guías, sino también diferentes opciones que podrían emplearse en un futuro más o menos cercano.

Palabras clave: asma, control difícil, tratamiento.

Asma: una definición difícil

Definir, según el diccionario de la lengua española, es "fijar con claridad, exactitud y precisión la significación de una palabra o la naturaleza de una persona o cosa"¹. Y si de algo adolece la definición de asma que utiliza la guía española para el manejo del asma (GEMA)² es de claridad, exactitud y precisión. Al contrario de otras entidades nosológicas, que pueden ser delimitadas con una cifra (como

la hipertensión arterial o la diabetes), no existe tal para el asma y debemos de recurrir a enunciar rasgos clínicos, etiológicos, de función pulmonar o evolutivos.

Hasta qué grado esta definición hace que incluyamos como asmáticos a pacientes que no lo son, o viceversa, es difícil de estimar, aunque no debe de ser una proporción desdeñable. Tanto es así, que en el algoritmo de diagnóstico la propia GEMA indica que, en el contexto clínico adecuado, e incluso con una espirometría con obstrucción reversible, "el diag-

nóstico se confirmará además cuando se constate una buena respuesta al tratamiento y, en caso contrario, reevaluar”.

Como esta definición no es suficiente para abarcar todas las formas clínicas de asma, se ha intentado describir una variedad de fenotipos (agrupaciones consistentes de características clínicas)³. El problema es que la caracterización de los fenotipos es difícil y no aceptada universalmente porque no se encuentra una correlación clara entre los pacientes agrupados por sus características clínicas y sus características patológicas. Recientemente, Wenzel ha publicado una revisión sobre los fenotipos asmáticos⁴ en la que la edad es un factor importante a la hora de establecer diferencias. A menor edad de inicio, hay una clara asociación de alergia en cualquier intervalo de gravedad, mientras que el inicio tardío presenta menos alergia, inflamación eosinofílica, obesidad y sexo femenino.

Gravedad, control o ambos

A principios de los años noventa, los primeros documentos de consenso para el manejo del asma⁵ empleaban la grave-

dad como elemento esencial para su clasificación y tratamiento. La gravedad se clasificaba teniendo en cuenta tres parámetros principales: intensidad de síntomas, limitación de flujo y variabilidad de la función pulmonar, estableciendo cuatro niveles: intermitente, persistente leve, moderada y grave (Figura 1). Este sistema tiene la ventaja de asignar a cada nivel de gravedad un escalón de tratamiento, por lo que facilita en la práctica clínica tanto el inicio como la modificación de la medicación (Figuras 2 y 3).

La aparición de la edición 2006 de la GINA⁶ supuso un cambio en los conceptos y la clasificación, puesto que comenzó a hablarse de control de la enfermedad. Aunque pueda parecer un contrasentido la modificación de un sistema útil, clasificar el asma en función de la gravedad no es correcto, puesto que se trata de una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisis-patológicas⁷ y para su correcta clasificación el paciente no debe de estar recibiendo medicación⁸. Como no es una condición estática y cambia a lo largo de la evolución es necesario reevaluarla periódicamente. Su principal limitación es el bajo valor para predecir qué tratamiento se re-

	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de rescate	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	< 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

Figura 1: Clasificación del asma en función de la gravedad.

La gravedad se clasifica teniendo en cuenta tres parámetros principales: intensidad de síntomas, limitación de flujo y variabilidad de la función pulmonar, y estableciendo cuatro niveles: intermitente, persistente leve, moderada y grave. Modificado de la referencia 2.

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
MANTENIMIENTO	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas+agonista beta-2 de acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + agonista beta-2 de acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista beta-2 de acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista beta-2 de acción larga + Glucocorticoide oral
	Alternativa	Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + Antileucotrieno	Añadir: Antileucotrieno o Teofilina o Omalizumab	Añadir: Antileucotrieno o Teofilina o Omalizumab
RES-CATE	Agonista β_2 de acción corta	Agonista β_2 de acción corta	Agonista β_2 de acción corta	Agonista β_2 de acción corta	Agonista β_2 de acción corta	Agonista β_2 de acción corta
Educación, control ambiental, tratamiento de comorbilidades						
Considerar inmunoterapia						

Figura 2: Escalones terapéuticos en el asma.

Modificado de la referencia 2.

querirá para alcanzar una respuesta adecuada y cuál será el paciente que responderá. Por ello, se considera más útil, al igual que en la mayoría de las enfermedades crónicas, una evaluación del control tanto al inicio como durante el tratamiento⁹.

Un aspecto muy importante y muchas veces no considerado es que la gravedad no solo se gradúa por el nivel que alcanzan los síntomas, la obstrucción o la variabilidad del flujo, sino también por la intensidad de tratamiento necesaria para controlar la enfermedad (Figura 3). Así, un pa-

Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

Figura 3: Asignación de tratamiento en función del nivel de gravedad.

La figura, modificada de la referencia 2, asigna a cada nivel de gravedad un escalón determinado de tratamiento tal y como aparece en la figura 2.

ciente puede cumplir criterios de asma leve si nos atenemos a las manifestaciones clínicas o funcionales que presente, pero, además, para ser considerado como tal, debe de estar bien controlado con el tratamiento de los escalones bajos. El asma grave es la que precisa un tratamiento de escalones superiores para lograr el control, o la que no lo alcanza a pesar de utilizar dicho tratamiento.

En el contexto de una enfermedad crónica, el concepto control puede aplicarse a múltiples aspectos de la misma. Pero en el caso concreto del asma, hace referencia al grado en que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o reducidas por el tratamiento¹⁰, por lo que refleja la idoneidad del mismo y difiere de un paciente a otro en la respuesta al tratamiento o en el tiempo que se necesita para alcanzar el control. El objetivo del tratamiento debe de ser conseguir y mantener el control en un periodo prolongado de tiempo sin perder de vista aspectos tan importantes como la se-

guridad y los potenciales efectos secundarios. Control es una variable compuesta que incluye tanto aspectos clínicos como de función pulmonar. De manera arbitraria y no validada, el asma puede ser clasificada en bien controlada, parcialmente controlada o mal controlada (Figura 4).

Asma de control difícil

La sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) en su normativa de asma de control difícil la define como el asma que persiste con un nivel de control insuficiente a pesar de mantener el tratamiento adecuado para su nivel de gravedad¹¹. Se desconoce con exactitud su prevalencia, citándose la cifra del 5%¹².

Por su parte, la GEMA² distingue entre el asma de control difícil verdadera y falsa, incluyendo en esta última di-

	Bien controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o < 2 días en semana	> 2 días en semana	Si > 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos / despertares	Ninguno	Cualquiera	
Medicación de rescate	Ninguna o < 2 días en semana	> 2 días en semana	
Función pulmonar: - FEV1 - PEFr	> 80% del teórico > 80% del mejor personal	< 80% del teórico < 80% del mejor personal	
Cuestionarios: - ACT - ACQ	> 20 < 0,75	16-19 > 1,5	< 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	> 1 / año	> 1 en cualquier semana

Figura 4: Niveles de control del asma.

El control es una variable compuesta en la que deben valorarse los síntomas, tanto diurnos como nocturnos, la limitación que causa en las actividades de la vida diaria, las alteraciones en la función pulmonar y las exacerbaciones. Basado en la referencia 2.

ferentes circunstancias, distintas del asma, responsables de originar la mala respuesta terapéutica. Los criterios para su diagnóstico se basan en las recomendaciones de la Sociedad Europea¹³:

- Criterios mayores:
 - Uso de esteroides orales continuos o más de 6 meses el último año.
 - Uso de glucocorticoide inhalado a dosis altas junto con otro fármaco.
- Criterios menores:
 - Necesidad diaria de agonista beta-2 de acción rápida de rescate.
 - FEV1 < 80%, o variabilidad de flujo máximo > 20%.
 - Una o más visitas a urgencias el último año.
 - Tres o más ciclos de glucocorticoide oral el último año.
 - Episodio de riesgo vital previo.
 - Deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar.

El diagnóstico se establece cuando se cumplen los dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores. Un aspecto que merece aclaración es el concepto de glucocorticoide inhalado a "dosis altas". La Figura 5 trata de clarificar este concepto.

Falsa asma de control difícil

Ante un paciente con asma de control difícil siempre debe excluirse por sistema esta posibilidad porque constituye el

grupo más numeroso. El origen suele responder a una o varias de las siguientes circunstancias:

El paciente no tiene asma

Como se apuntaba al inicio, la ausencia de una definición clara, exacta y precisa del asma se debe, entre otras causas, a que el cuadro clínico es lo suficientemente inespecífico como para poder ser confundido con el de otra patología, incluso no neumológica (como la disfunción ventricular izquierda). En este apartado se incluyen las entidades denominadas pseudoasmas, es decir, alteraciones de la vía aérea superior como la disfunción de cuerdas vocales, disfunción laríngea, tumores, cuerpos extraños, malacias traqueales, etc. que cursan con obstrucción y sus síntomas.

Ante un asma de control difícil siempre debe cuestionarse el diagnóstico clínico de asma, nunca asumirlo si ya está realizado y corroborarlo mediante la demostración de la existencia de una obstrucción reversible, variabilidad del flujo o hiperreactividad bronquial.

Además del asma, se dan otras circunstancias

COMORBILIDADES ASOCIADAS

Con el asma coexisten una o varias enfermedades que la agravan y han pasado desapercibidas al tener síntomas que, total o parcialmente, coinciden con los de ésta, por lo que

Glucocorticoide Inhalado	Dosis baja (µg)	Dosis media (µg)	Dosis alta (µg)
Beclometasona	200-500	>500-1.000	>1.000-2.000
Beclometasona HFA	100-200	>200-400	>400-800
Budesónida	200-400	>400-800	>800-1.600
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Mometasona	200-400	401-800	801-1.200

Figura 5: Dosis de glucocorticoide inhalado.

Dosis de glucocorticoides inhalados comercializados según se consideren las bajas, medias o altas. Modificado de las referencias 2 y 8.

permanece sin tratamiento adecuado. A la cabeza de este apartado se encuentran los problemas rino-sinusales y la enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

Con frecuencia, asma y rinitis coexisten en el mismo paciente². Datos epidemiológicos indican que entre el 30 y el 99% de los pacientes con asma tienen síntomas nasales y entre el 15 y 40% de los pacientes con rinitis tiene asma. Tanto es así, que se ha acuñado el término de enfermedad de la vía respiratoria única o síndrome de asma y rinitis alérgica combinadas, pero aún no cuenta con un refrendo bibliográfico definitivo¹⁴.

La poliposis naso-sinusal se asocia con frecuencia al asma. Su incidencia oscila entre el 10-15% de los asmáticos, llegando a alcanzar hasta el 36-96% entre los que simultáneamente presentan intolerancia a salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos¹⁵. La existencia de sinusitis se asocia con aumento de los síntomas de asma.

En los pacientes asmáticos, la prevalencia de reflujo gastro-esofágico oscila, entre el 15 y el 72%¹⁶, dependiendo de las series y del método de diagnóstico, condicionando tanto un aumento de los síntomas como de la variabilidad de los flujos espiratorios así como un deterioro del control. Algunos pacientes muestran una clara correlación entre la presencia de síntomas de reflujo y el empeoramiento de la enfermedad, pero no existe prueba que indique una mejora de los síntomas o del control con el uso sistemático de inhibidores de la bomba de protones¹⁷, aunque hay subgrupos de pacientes, no identificables a priori, que mejoran al ser tratados del reflujo. En este apartado, además debe descartarse la existencia de bronquiectasias, ansiedad, hipertiroidismo, etc.

FACTORES QUE IMPIDEN EL CONTROL

Las principales causas suelen ser una exposición continua a un alérgeno doméstico u ocupacional, conocido o no, o estar en tratamiento con algún fármaco que actúa como desencadenante, como es el caso de los beta-bloqueantes (incluso los oftalmológicos) o algún antiinflamatorio no esteroideo.

INCUMPLIMIENTO

Por su frecuencia debe ser la primera causa en sospecharse, aunque también es la más difícil de demostrar fehacientemente.

Otro factor no despreciable dentro de este apartado es el mal manejo de los dispositivos de inhalación.

Diagnóstico del asma difícil

El diagnóstico del asma de control difícil exige un protocolo reglado, aunque no existe un consenso internacional sobre el mismo y de cómo llevarlo a cabo.

La GEMA² propone una aproximación diagnóstica y la SEPAR ha publicado una normativa de manejo del asma de control difícil¹¹ basada en diferentes consensos y revisiones^{2,12,13}. Los autores indican que el proceso diagnóstico debe estructurarse en un mínimo de 3 visitas, pero que a veces debe extenderse en el tiempo hasta confirmar el diagnóstico.

Primera visita

- La clave en esta primera visita es realizar toda la historia clínica de nuevo, no asumiendo el diagnóstico de asma a priori y recoger síntomas, crisis, desencadenantes, incluyendo el historial de exposición a alérgenos (domésticos y laborales) y co-morbilidades, especialmente la patología rino-sinusal y el reflujo gastro-esofágico.
- Exploraciones complementarias:
 - Radiografía de tórax en dos proyecciones.
 - Curva flujo-volumen, con prueba de broncodilatadores. Si es normal y la respuesta a los broncodilatadores es negativa, considerar un test de provocación bronquial inespecífica o la monitorización domiciliar del flujo máximo. En este punto, debe plantearse descartar la existencia de alguna forma de pseudoasma, especialmente si hubiera alteraciones de la rama inspiratoria de la curva flujo-volumen.
- Descartar el síndrome de ansiedad-hiperventilación, incluso utilizando para ello el estudio psicológico con cuestionarios específicos.
- Iniciar el proceso educativo, incidiendo cuidadosamente en el uso de inhaladores con demostración por el paciente observada directamente y la determinación

domiciliaria del flujo máximo al menos dos veces al día y su registro durante 10 a 15 días.

- Clasificar la gravedad del asma (Figura 1) y el grado de control, empleando cuestionarios específicos como el ACT¹⁸ o ACQ¹⁹ e instaurar el tratamiento adecuado, estimulando su cumplimiento.

Segunda visita (7-30 días después)

- La clave en la segunda visita es valorar la evolución, respuesta al tratamiento, cumplimiento, registro domiciliario del flujo y la realización de espirometría pre- y post-broncodilatador. En caso de persistir con la sospecha, y de no poder demostrar que se trata de un falso asma de control difícil u otra entidad con síntomas similares, deberán plantearse las exploraciones complementarias que se citan a continuación:

- Función pulmonar incluyendo volúmenes estáticos y difusión.
- Determinaciones analíticas que incluya inmunoglobulinas, IgE, p-ANCA y hormonas tiroideas.
- Estudio de alérgenos mediante prick-test o RAST.
- Tomografía axial computarizada de alta resolución.
- Estudio de reflujo, recurriendo incluso a pH-metría de 24 horas.
- Test del sudor.
- Fibrobroncoscopia.
- Estudio de senos paranasales con tomografía axial computarizada y consulta a otorrinolaringología, si fuera preciso.
- Estudio psiquiátrico.

En este punto, el estudio debe comenzar por las pruebas menos agresivas, reservando las más invasivas para el caso de que, una vez recibidas las primeras, todavía permanezca sin establecerse el diagnóstico definitivo. Debe seguir manteniéndose el tratamiento ajustado al nivel de gravedad, así como la estrategia educativa.

Tercera visita (1-3 meses después)

- Valorar la respuesta, espirometría con broncodilatador y evaluación del registro domiciliario del flujo. Resultados de lo solicitado. Seguir el algoritmo diagnóstico

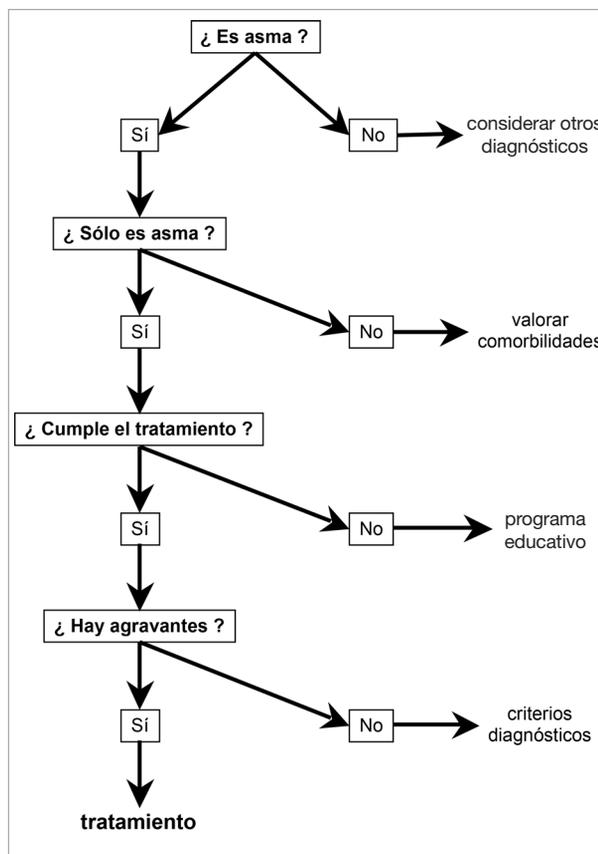


Figura 6:
Algoritmo diagnóstico del asma de control difícil.

Esquema diagnóstico recomendado para el asma de control difícil. Basado en la referencia 11.

(Figura 6) para confirmar que se trate de un asma de control difícil.

- Programar tratamiento y seguimiento. Las sucesivas consultas no sólo deben de ser a demanda cuando ocurra cambios clínicos, sino que también deben programarse como en cualquier enfermedad crónica.

Manejo del asma difícil

El objetivo del tratamiento en estos pacientes no difiere del que marcan las guías en el asma. Hay que alcanzar y mantener el control^{2,5,6,10}, pero teniendo en cuenta que el control tiene dos dominios. Por un lado, alcanzar el control actual de la enfermedad. Por el otro, además, debe de reducirse el riesgo futuro.

En el primer dominio, control actual, intervienen diversos factores: presencia de síntomas, cantidad de medicación de rescate necesaria, grado de actividad que se realiza y función pulmonar que se logra. En el segundo, el riesgo futuro también es una variable compuesta y definida por el empeoramiento o inestabilidad de la clínica, las exacerbaciones, el deterioro progresivo de la función pulmonar y los efectos adversos de la medicación, siendo este último elemento particularmente importante en el asma grave, puesto que si en escalones bajos del tratamiento se emplea medicación con escasos efectos secundarios, los escalones 5 y 6 de GEMA recomiendan fármacos como los glucocorticoides orales, o las dosis altas de los inhalados, con indudables efectos sistémicos²⁰. Por ello, debe considerarse en estos pacientes que el objetivo será alcanzar “los mejores resultados posibles”. Lógicamente, el clínico tratará de minimizar el impacto en el dominio control actual, aceptando que no va a lograrse pese a la medicación empleada, que es crítica en el riesgo futuro.

Por todo lo dicho, enfrentarse al problema del tratamiento en estos pacientes, plantea dos opciones: mejorar el uso de la medicación existente o intentar nuevas opciones terapéuticas.

Optimizar el uso de la medicación existente

PLANES DE AUTOMANEJO

En una situación ideal, todos los asmáticos deberían recibir instrucciones orales y escritas para ser capaces de reconocer cambios en el control de su enfermedad y saber actuar de manera precoz ante los mismos². Este tipo de abordaje exige la implantación de un programa educativo que enseñe a los pacientes a reconocer precozmente el deterioro clínico y actuar ante él, bien modificando la medicación, bien pidiendo asistencia urgente. Los planes de autocontrol han demostrado a largo plazo reducir las hospitalizaciones, las visitas al servicio de urgencias, las visitas no programadas al médico y los síntomas nocturnos²¹.

Está bien documentado que una gran proporción de los pacientes no perciben el deterioro clínico que precede a toda agudización asmática y si actuaran precozmente podrían variar el curso clínico de la misma²². Disponer de un recur-

so objetivo que les ayude, como la determinación del flujo máximo, contribuye a mejorar el manejo de las exacerbaciones porque su identificación precoz facilita la introducción de cambios terapéuticos con la suficiente antelación²³. Sin embargo y, pese a los beneficios demostrados, no parece ser un método universalmente implantado ni mantenido a largo plazo por factores que se escapan a la lógica.

TERAPIA COMBINADA

Los tratamientos de combinación (glucocorticoide inhalado y agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada) tienen un papel predominante en el manejo de estos pacientes. El estudio GOAL²⁴ es el prototipo que demuestra la manera en que el tratamiento de combinación es capaz de alcanzar el control del asma. Las dosis de medicación van incrementándose de manera paulatina en función de la gravedad hasta alcanzar el control, tal y como lo definen las guías. El estudio demuestra, como ya era conocido²⁵, que el uso de la terapia combinada logra el control en un mayor porcentaje de pacientes que el uso a dosis altas de glucocorticoide solo, a la vez que descienden las agudizaciones. Las ventajas son obvias, reducción de la carga de glucocorticoide, a la vez que se simplifica el número de dispositivos de inhalación y evita el riesgo de usar el agonista adrenérgico β_2 separado, lo que ha sido relacionado con un cumplimiento reducido del glucocorticoide inhalado.

MANTENIMIENTO Y RESCATE CON EL MISMO INHALADOR

El fundamento de esta forma de tratamiento es que la rapidez con la que el formoterol logra efecto broncodilatador es la misma que la del salbutamol y su seguridad comparable²⁶. De esta forma, cada vez que el paciente realiza una inhalación de una combinación que contenga formoterol, no solo recibe un broncodilatador, sino también una dosis extra de glucocorticoide inhalado que, además de potenciar el efecto broncodilatador²⁷, contribuye a elevar la dosis de medicación antiinflamatoria en una fase de mayor pérdida de control, logrando así una reducción de las exacerbaciones²⁸. Si bien esta estrategia de tratamiento no ha logrado demostrar una neta mejora del control, sí se ha mostrado tan eficaz como otras²⁹, pero con menor dosis de gluco-

corticoide inhalado y menor coste económico³⁰, a la vez que simplifica el número de dispositivos de inhalación que el paciente precisa, lo que puede mejorar el cumplimiento.

INFLAMOMETRÍA

El manejo ideal de una enfermedad inflamatoria, como el asma, sería medir directamente el componente inflamatorio por métodos no invasivos y adecuar la dosis de medicación a la inflamación subyacente evitando sobre-dosificaciones, reduciendo los efectos secundarios y disminuyendo las exacerbaciones, al menos en teoría. Existen dos métodos no invasivos para valorar el componente inflamatorio:

- Recuento de eosinófilos en el esputo inducido: su porcentaje en sujetos sanos no suele pasar del 2%, pero puede elevarse hasta el 60% en un asmático. Estableciendo una línea de corte en el 3%, Green y cols.³¹ demostraron sin género de duda los beneficios de una estrategia de modificación de dosis de la terapia inhalada en función del porcentaje de eosinófilos. Sin embargo, no es una técnica práctica para el manejo diario de pacientes, aunque podría emplearse para casos muy seleccionados con asma grave, y evitar así tratamientos con efectos secundarios importantes si se comprueba que éstos no son eficaces para reducir la inflamación.
- Óxido nítrico exhalado: aunque presenta una variabilidad alta debido a factores como la atopia o las infecciones víricas, la determinación de la concentración del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) es una herramienta útil pues raramente se encuentra elevada en los pacientes no asmáticos. Dosificar los glucocorticoides inhalados en función de los niveles de FeNO puede ser una herramienta adecuada en el manejo del asma, aunque una revisión sistemática de la literatura³² sólo ha encontrado un posible ahorro de dosis en niños y aún no puede recomendarse como una rutina de trabajo habitual.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL INCUMPLIMIENTO

El mal cumplimiento de la medicación, junto con el mal manejo de los dispositivos inhalatorios, son dos factores habitualmente presentes en un alto porcentaje de los pa-

cientes con asma mal controlada³³. Ambos son mejorables con educación y refuerzo de comportamiento que debe de efectuarse en cada visita³⁴.

Nuevas opciones terapéuticas

El último escalón terapéutico de cualquier guía incluye el uso de los glucocorticoides orales como tratamiento de mantenimiento^{2,5,10}. Como esto supone asumir una carga importante de efectos secundarios, a lo largo de los últimos años se han ido introduciendo diferentes opciones de medicación. Algunas como el metotrexate³⁵, los inmunosupresores (azatioprina o ciclosporina)³⁶ o las sales de oro³⁷ no suponen, en la mayoría de los casos, una mejora del balance riesgo / beneficio.

TERAPIA anti-IgE

Los alérgenos constituyen unos de los desencadenantes más comunes del asma. En los pacientes con asma alérgica, el incremento de la síntesis de IgE y la supra-regulación de su receptor de alta y baja afinidad contribuyen a incrementar la respuesta inflamatoria al facilitar la liberación de muchos mediadores de la inflamación, entre los que se encuentran la IL-4, IL-13 e IL-5.

El Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE capaz de unirse a las moléculas de IgE libre, reduciendo así de manera muy significativa sus niveles libres y, por tanto, sus efectos. El estudio INNOVATE³⁸, ensayo multicéntrico utilizado para su registro, ha demostrado una reducción del 26% de las agudizaciones cuando se añade al tratamiento estándar versus placebo.

Las sucesivas revisiones de las guías han posicionado Omalizumab como un tratamiento a añadir a la terapia habitual en pacientes con asma alérgica grave especialmente como alternativa a los glucocorticoides sistémicos. De todas las terapias incluidas en este apartado es la única aprobada y comercializada en nuestro medio.

ANTICOLINÉRGICOS

La vía aérea mantiene en reposo un tono colinérgico bajo que, al provocar cierto grado de broncoconstricción, contribuye a prevenir el colapso de la vía aérea carente de sopor-

te cartilaginosa. La indicación de tratamiento de mantenimiento del asma bronquial no figura en la ficha técnica de ningún anticolinérgico de acción prolongada, ni se contempla su uso con este fin en las principales guías^{2,5,10}. Pese a ello, existe bibliografía sobre su empleo como tratamiento controlador, siendo el bromuro de tiotropio el que cuenta con mayor experiencia y número de publicaciones. En alguna de ellas, se indica una reducción significativa del número de agudizaciones cuando se utilizan como terapia añadida³⁹ lo que hace presagiar que no va a tardar en posicionarse como tratamiento de mantenimiento en futuras ediciones de las guías.

ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (TNF α)

Los pacientes con asma grave muestran una supra-regulación de la respuesta alérgica dependiente de IgE en macrófagos y mastocitos que liberan TNF- α , por lo que se ha sugerido que esta citoquina podría jugar un papel en la patogenia de la inflamación. Por ello, se ha empleado en pacientes con asma grave⁴⁰. Tras unos resultados iniciales alentadores, posteriormente se ha comprobado que existe una marcada heterogeneidad de la respuesta, sugiriéndose que el beneficio real lo alcanza sólo un pequeño subgrupo de pacientes, existiendo dudas sobre la seguridad de su uso, ya que puede incrementar el riesgo de infecciones y neoplasias, por lo que se necesitarían más estudios antes de aceptar o descartar definitivamente esta terapia.

ANTI-INTERLEUKINA-5 (IL-5)

La importancia de la IL-5 en la biología del eosinófilo hizo depositar en su bloqueo grandes expectativas que no se vieron correspondidas con los resultados clínicos iniciales puesto que, aunque se lograba un descenso de la eosinofilia (periférica y en esputo) al bloquearla, no se consiguió reducir la hiperreactividad bronquial⁴¹. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico posterior, centrado en pacientes con asma refractaria y fenotipo inflamatorio eosinofílico, demostraron una reducción significativa de las exacerbaciones, de los episodios que requieren dosis altas de glucocorticoide oral, a la par que una mejoría de la calidad de vida⁴². Su papel en el tratamiento escalonado está aún por decidir y habrá que esperar próximos ensayos clínicos,

aunque los resultados iniciales apuntan hacia la necesidad de caracterizar perfectamente los pacientes diana.

TERMOPLASTIA

Su mecanismo de acción se basa en tratar la hipertrofia del músculo liso bronquial que ocurre en el remodelado, mediante la administración de radiofrecuencia por vía endoscópica que pretende disminuir la respuesta broncoconstrictora. La técnica ha demostrado reducir la hiperreactividad y las exacerbaciones, mejorando la calidad de vida aunque, posiblemente, las mejoras no se mantienen a largo plazo⁴³. Para determinar su papel exacto se necesitará disponer de los resultados de estudios prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (DRAE), 22ª edición, 2001- Disponible en URL: <http://lema.rae.es/?val=definir> (con acceso 22 de noviembre de 2013).
2. Área Asma de SEPAR. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Luzán 5, S. A. de Ediciones. Madrid; 2009. Disponible en URL: <http://gemasma.com> (con acceso 22 de noviembre de 2013).
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 650-658.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-725.
5. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 (3 Pt 2): 425-534.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [database on the Internet]. National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. 2012. Disponible en URL <http://www.ginasthma.org> (con acceso 22 de noviembre de 2013)
7. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 519-521.
8. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boshey HA, Busse WW, Casale TB et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545-554.
9. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD; for the TENOR Study Group. Asthma control, severity, and

quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 396-402.

10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [database on the Internet]. National Institutes of Health and National Heart, Lung and Blood Institute. 2012. Disponible en URL: <http://www.ginasthma.org> (con acceso 22 de noviembre de 2013).
11. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, de Diego Damiá A, García-Cosío Piqueras F, Martínez Moragón E, Pereira Vega A, Plaza Moral V, Rodríguez Trigo G, Villa Asensi JR. Normativa del asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 513-523.
12. 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: 2341-2351.
13. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J* 1999; 13: 1198-1208.
14. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2001; 1: 7-13.
15. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, Perez T, Wallaert B, Piquet JJ, Tonel AB. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 99-103.
16. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-1231.
17. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Tratamiento del reflujo gastroesofágico para el asma en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
18. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, Sastre J, Dal-Ré R; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma* 2007; 44(10): 867-872.
19. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
20. Randhawa I, Klaustermeyer WB. Oral corticosteroid-dependent asthma: a 30-year review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 291-302.
21. Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
22. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-599.
23. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 353-359.
24. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
25. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344 (8917): 219-224.
26. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
27. Rodrigo GJ. Conceptos básicos sobre la utilización de corticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 533-540.
28. Buhl R, Vogelmeier C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a new treatment approach for adult patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2007 Aug; 23: 1867-1878.
29. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-608.
30. Quirce S, Barcina C, Plaza V, Calvo E, Muñoz M, Ampudia R, et al. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice in asthma management in Spain. *J Asthma* 2011; 48: 839-847.
31. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715-1721.
32. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD006340.

33. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012; 33: 405-417.
34. Ignacio-García JM, Pinto-Tenorio M, Chocrón-Giraldez MJ, Cabello-Rueda F, López-Cozar Gil AI, Ignacio-García JM, et al. Benefits at 3 yrs of an asthma education programme coupled with regular reinforcement. *Eur Respir J* 2002; 20: 1095-1101.
35. Domingo C, Moreno A, Amengual MJ, Comet R, Luján M. Twelve years' experience with methotrexate for GINA treatment step 5 asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 367-374.
36. Niven AS, Argyros G. Alternate treatments in asthma. *Chest* 2003; 123: 1254-1265.
37. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 317-324.
38. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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.
39. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-1207.
40. Desai D, Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 10-19.
41. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356 (9248): 2144-2148.
42. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-984.
43. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. 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; 181: 116-124.