

El efecto consiste en disminuir la hiperreactividad bronquial, mejorar la función pulmonar, la calidad de vida, las exacerbaciones y las necesidades terapéuticas de los pacientes con asma.⁽¹¹⁾

Los resultados de los ensayos clínicos con termoplastia han puesto de manifiesto que es un procedimiento bastante seguro, con efectos adversos generalmente transitorios, y que comporta algunos beneficios clínicos tras un año de seguimiento de pacientes con asma grave (AIR2)⁽¹²⁾.

Agentes inhalados antimuscarínicos de acción larga (LAMAs)

El papel de los agentes anticolinérgicos es limitado en el tratamiento del asma; los pacientes de edad avanzada y los pacientes con asma intrínseca son quienes tienen mayor probabilidad de responder favorablemente con agentes antimuscarínicos, aunque se reportó respuesta clínica en algunos niños asmáticos⁽¹⁹⁾. Aún no está aprobado su uso para tratamiento del asma.

Los LAMAs parecen ser útiles en pacientes con EPOC con asma concomitante o en pacientes con asma severa con fenotipo no eosinofílico. Aparentemente, la presencia del polimorfismo en Arg16Gly en los β 2-AR parece predecir una buena respuesta a los LAMAs.

CLASIFICACIÓN DE EVIDENCIA⁽¹⁾:

- Revisiones sistemáticas, con o sin metanálisis y estudios aleatorizados y controlados con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados y con un patrón consistente de hallazgos.
- Revisiones sistemáticas, con o sin metanálisis y estudios aleatorizados y controlados con riesgo moderado de sesgo.
- La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales, o no controlados.
- Experiencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

BIBLIOGRAFÍA

- Gustavo J Rodrigo, Vicente Plaza Moral y cols. Guía ALERTA 2 América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento para la exacerbación aguda. SEPAR 2010.
- Rodrigo G.J, Neffen H, Colodenco F.D., Castro-Rodríguez J.A. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 247-52.
- Walker S, Monteil M y cols. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
- F.J. Álvarez Gutiérrez, L.M. Entrenas Costa, A. Pereira Vega, J.A. Rodríguez Portal. Utilidad e indicaciones de omalizumab en el Asma bronquial. *Revista Española de Patología Torácica* 2009; 21 (2): 106-115.
- OMALIZUMAB: asma alérgica grave persistente. (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Central de Asturias), 2007.
- Rubio-Padilla M, Del Río-Navarro B, et al. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *Revista Alergia México* 2009; 56 (4):115-23.
- Global Initiative for asthma (GINA) 2006. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: www.ginasthma.com.
- Guía Española para el manejo del asma (GEMA) 2009. Disponible en: www.gemasma.com.
- National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
- British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical

guideline. Revised edition July 2007

- A.Torrego Fernández. Termoplastia bronquial en el tratamiento del asma, Unidad de Broncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España /Arch-Bronconeumol.2010;46(2):85-91 91.
- Asthma Intervention Research 2 (AIR2) Trial. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00231114?order=1.
- Chuchalin A., Tsoi A., et al, Safety and tolerability of indacaterol in asthma: A randomized, placebo-controlled 28-day study, *Respiratory Medicine*, Volume 101, Issue 10, Oct.2007, Pag. 2065-2075.
- Mario Cazzola et al. *Curr Opin Pulm Med* 2010, 16: 6-12
- Walters EH, Walters JA, Gibson MD. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001385.-
- Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center. Management of Chronic Asthma: Evidence Report/Technology Assessment Number 44. AHRQ Publication N° 01-E044 Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001.
- Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ.* 2000; 320(7246):1368-1373.
- 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(8):836-844
- FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs)
- Paggiaro P.,Bacci E.,Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy, 2011
- Thomson N, Chaudhuri R, Emerging therapies for severe asthma, *BMC Medicine* 2011, 9:102 doi:10.1186/1741-7015-9-102. PubMed.

Asma de difícil control Actualización del tema

Dra. Andrea Núñez

Residente de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Victoria Scapusio

Residente de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Alejandra De Vargas

Residente de Medicina Interna. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN

El asma de difícil control o asma severa o asma refractaria, ha sido tratado en pautas de manejo de la enfermedad asmática con la intención de brindar un abordaje del tema integrado en cuanto a identificar sus manifestaciones fenotípicas clínicas, conocer sus factores de riesgo, comprender su fisiopatología y recomendar un tratamiento con nuevos fármacos. Un número de pacientes agrupados en esta definición tienen importantes comorbilidades asociadas, otros tienen un diagnóstico erróneo de asma, o alteraciones psicológicas u otro impedimento que interfiere en la adherencia al

tratamiento crónico de la enfermedad.

Algunos pacientes asmáticos que reciben un tratamiento de la intercrisis adecuado, persisten con síntomas o la función pulmonar es anormal; incluso hay pacientes en los que no se consigue controlar el asma a pesar de recibir fármacos adecuados a dosis elevadas. Estos son los casos de asma de difícil control (ADC).

La mayoría de los pacientes que la presentan llegan al neumólogo después de haber recibido numerosos tratamientos y, aunque constituyen un grupo relativamente pequeño (5-10% del total), importa identificarlos, ya que consumen la mitad de los costes globales del asma.

El asma refractaria puede ubicarse en cualquiera de los grupos de clasificación de gravedad clínica del asma.

DEFINICIÓN

La Iniciativa Global para el manejo de la enfermedad asmática (GINA) define como asma severo persistente a los pacientes que antes del inicio del tratamiento, tienen síntomas diarios, crisis asmáticas frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes limitación en las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) o pico flujo espiratorio (PEF) menor a 60% del predicho y variabilidad de un 30% en el VEF1 y PEF. Una vez iniciado el tratamiento, la respuesta al mismo es evaluada por el nivel de control. Esta doble evaluación de la enfermedad asmática, a veces crea confusión y nos lleva a utilizar los términos severidad y control como sinónimos para el manejo de la enfermedad. Sin embargo, ambos conceptos son relevantes y diferentes en la evaluación del paciente y en la respuesta al tratamiento. Algunos pacientes responden al tratamiento y permanecen asintomáticos, y otros no llegan a obtener el control de su enfermedad.

El asma "severa" o "severa refractaria" se basa, en su definición, en características clínicas de la enfermedad y la intensidad de medicación diaria que el paciente recibe. Algunos pacientes requieren corticoides vía oral o dosis muy elevadas de glucocorticoides inhalados para lograr el control, y otros a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento apropiado, no logran el control de la enfermedad. Estos pacientes se definen como asmáticos severos.

Para calificar al asma de refractaria es preciso que se hayan excluido otras afecciones con síntomas parecidos, que los factores potencialmente agravantes estén controlados y que el cumplimiento terapéutico sea óptimo.

La mayoría de los asmáticos refractarios tienen síntomas continuos tanto diurnos como nocturnos; sin embargo, otros muestran escasos síntomas cotidianamente, pero presentan reagudizaciones graves. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con asma refractaria pueden presentar una amplia variedad de tipos: *a*) asma frágil o explosiva (*brittle asthma*), con una amplia y/o brusca variabilidad del flujo pico; *b*) asma con pérdida acelerada de la función pulmonar; *c*) limitación permanente al flujo aéreo; *d*) expectoración abundante, y *e*) respuesta anómala a los corticoides.

El asma suele responder al tratamiento con corticosteroides inhalados (asociados o no a la administración de agonistas β_2 de acción prolongada u otros fármacos). Se entiende por respuesta exitosa al tratamiento la ausencia de síntomas con una función pulmonar normal.

Cuando un enfermo con asma refractaria llega al especialista, habitualmente sigue sintomático, y entonces lo recomendable es considerar el problema empezando de cero.

Es importante plantear una estrategia diagnóstica que

incluya confirmación del diagnóstico con certeza, valoración de diagnósticos diferenciales, identificar factores desencadenantes y comorbilidades para poder actuar en consecuencia, y asegurar el tratamiento adecuado y su correcto seguimiento. Por ello es necesario el seguimiento por un largo período antes de etiquetar a un paciente de asma refractaria.

El grupo de Consenso Latinoamericano para el Asma de Difícil Control propone la siguiente definición: Asma insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada, ajustada al nivel de gravedad clínica (> Nivel 4 de GINA), indicada por un especialista y de al menos seis meses de duración. La Tabla I muestra las diferentes definiciones de asma de difícil control en el transcurso del tiempo.

Tabla I. Definiciones de asma de difícil control.

Definición	Grupo consenso o normativa
Asma mal controlada, con síntomas crónicos, exacerbaciones episódicas, obstrucción aérea persistente o variable y necesidad permanente de agonistas β_2 a pesar de recibir corticosteroides inhalados a las dosis recomendadas.	European Respiratory Society Task Force Difficult/Therapy-Resistant asthma, 1999
Pacientes que precisan altas dosis de medicamentos para mantener un control adecuado y presentan persistencia de síntomas exacerbaciones u obstrucción de las vías respiratorias a pesar de usar altas dosis de medicamentos	Proceedings of the American Thoracic Society Workshop of Refractory Asthma, 2000
Asma que no responde adecuadamente al tratamiento habitual de ahí que también se la conozca como "asma refractaria". Se desconocen las causas de su existencia.	Grupo Español para el Manejo del Asma Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2003. http://www.gemasma.com
Asma insuficientemente (o mal) controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada a la gravedad clínica.	Normativa para el asma de control difícil. 2005
Paciente que permanecen siendo difíciles de controlar a pesar de una exhaustiva reevaluación del diagnóstico, del seguimiento, del tratamiento y de un periodo de observación de al menos 6 meses por un especialista.	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (workshop), 2007

El objetivo del tratamiento es llegar al control total de la enfermedad o la mejor respuesta posible con seguridad, es

decir, con mínimos efectos secundarios. Se han realizado diferentes estudios con el fin de encontrar tratamientos alternativos para reducir el uso de corticosteroides sistémicos.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PARA EL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

Frente a un paciente en el que se plantea que presenta ADC, es necesario realizar una revisión de estos puntos para llegar a un correcto diagnóstico:

- Confirmar diagnóstico de asma (espirometría –VEF₁, VEF₁/CVF– curva flujo volumen, PEF y pruebas de broncoprovocación cuando sea necesario).
- Considerar si existe diagnóstico diferencial (Tabla II).
- Identificar comorbilidades y factores exacerbantes (Tabla III).
- Asegurar el tratamiento apropiado y correcto cumplimiento.

Tabla II. Diagnósticos diferenciales.

• Fibrosis quística
• Bronquiectasias
• Estenosis traqueales
• Tumores traqueales
• Cuerpo extraño
• Disfunción de cuerdas vocales
• Hiperventilación
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
• Secuelas de tuberculosis
• Traqueobroncomalacia
• Enfermedades intersticiales
• Insuficiencia cardíaca
• Alveolitis alérgica extrínseca (neumonitis de hipersensibilidad)

Tabla III. Comorbilidades y factores exacerbantes.

• Rinosinusitis
• Pólipos nasales
• Reflujo gastroesofágico
• Apnea obstructiva durante el sueño
• Obesidad
• Menstruación
• Enfermedades psiquiátricas
• Tabaquismo
• Medicamentos: AINE, estrógenos, ieca y BB
• Ambiente psicosocial

En la definición de ADC, el tratamiento adecuado y la persistencia de síntomas con la limitación del flujo aéreo son variables fundamentales. Por lo tanto, es necesario considerarlas al realizar el diagnóstico según los criterios de la American Thoracic Society y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, los cuales distinguen entre criterios mayores y menores (Tabla IV).

Se estableció el uso de dos criterios mayores o un criterio mayor y uno menor, para el diagnóstico. De cualquier manera es importante aclarar que en la actualidad, no existe

protocolo diagnóstico para el ADC que esté consensuado internacionalmente.

El asma severa es además una enfermedad heterogénea que incluye distintos fenotipos como el ocupacional, brittle, premenstrual, cortico-dependiente y cortico-resistente. Estas clasificaciones son importantes para algún aspecto del manejo y estrategia para evitar desencadenantes, pero no incluye datos de presentación clínica o el perfil inflamatorio de cada uno. Actualmente el objetivo de identificar fenotipos es el de orientar el tratamiento según las características clínicas, fisiopatológicas y de riesgo de la enfermedad.

Tabla IV. Criterios diagnósticos del asma de difícil control según la American Thoracic Society (ATS) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de un corticosteroide oral continuo o durante más de seis meses en el año en curso. • Uso continuo de corticosteroides inhalados a dosis alta con un agonista beta 2 de acción prolongada. 	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁ < 80% o variabilidad del FEM > 20%. • Uso diario de agonistas beta 2 de acción de acción corta. • Uso de ciclos de corticosteroide oral más de tres veces en el año anterior. • Una o más consultas en servicios de urgencias en el año anterior. • Haber presentado un episodio de asma con riesgo de muerte. • Deterioro rápido de la función pulmonar al disminuir el tratamiento con un corticosteroide.

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio

TRATAMIENTO

No existen pautas consensuadas internacionalmente.

Debe realizarse una búsqueda exhaustiva de factores de riesgo que pueden agravar la enfermedad y corregirlos. Dentro de esto es importante que el paciente cumpla el tratamiento indicado y valorar su realización de forma adecuada. Esto debe ser controlado en cada consulta. El seguimiento inadecuado se relaciona con pobre control de la enfermedad y peor pronóstico. Valorar si utiliza fármacos que pueden agravar el asma (aíne, betabloqueante, AAS) El tabaquismo empeora el asma y ocasiona respuesta disminuida a corticosteroides. La presencia de comorbilidades como por ej. la ERGE, la poliposis nasal, la obesidad deben ser abordadas y tratadas adecuadamente. Sin embargo el tratamiento de las comorbilidades no ha demostrado ser eficaz en todos los pacientes con ADC, ni garantiza el pasaje a ser controlable. La presencia de patología psiquiátrica, el consumo de drogas (crack, marihuana, cocaína), si trabaja con determinadas sustancias (valorar exposición laboral) y exposición a alérgenos ambientales también debe ser controlado.

Sobre el tratamiento farmacológico debe indicarse desde el inicio corticosteroides inhalados a altas dosis, agonistas beta 2 de acción prolongada y corticosteroides orales siendo el objetivo el control de la enfermedad o la mejor respuesta posible. La respuesta individual a los corticosteroides se dife-

rencia de un paciente a otro.

Si luego de la suspensión de los corticosteroides orales el paciente presenta deterioro clínico o funcional, se debe valorar su utilización prolongada y se podrán agregar otros medicamentos en combinación. La elección de alguno de estos fármacos adicionales se basa en el fenotipo del paciente y su respuesta. No se han publicado estudios cuyos datos contribuyan a definir las combinaciones terapéuticas más eficaces en ADC. Por este motivo, se debería probar los medicamentos en cada caso particular, monitorizando los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, y retirando el fármaco con el que no se ha obtenido respuesta.

Los antileucotrienos son una opción para el tratamiento de estos pacientes. Se ha demostrado mejoría en un pequeño subgrupo de pacientes y los fenotipos específicos de estos pueden ayudar a predecir quienes se beneficiarían de este tratamiento. Los fumadores, los intolerantes a la AAS y los asmáticos obesos podrían responder mejor.

Los anticolinérgicos se utilizan ocasionalmente como tratamiento complementario en el asma grave. En diferentes estudios se concluye que no existe evidencia que apoye su uso. Sin embargo se reportó que 30% de asmáticos graves con una función pulmonar reducida responden al tiotropio como adyuvante.

Dado que la corticoterapia prolongada se asocia con efectos adversos importantes, se han realizado estudios con diferentes tratamientos para reducir el uso de corticosteroides sistémicos. De estos surgen las siguientes recomendaciones:

- Colchicina, cloroquina, dapsona: no hay estudios científicos que justifiquen el tratamiento en pacientes con asma (*nivel de evidencia C*)⁽²⁾.
- Azatioprina: es un antimetabolito inmunosupresor que genera actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la síntesis de Prostaglandinas y del tráfico de neutrófilos hacia el tejido con inflamación. Actualmente hay poca evidencia para apoyar su administración como agente ahorrador de esteroides (*nivel de evidencia B*)^(2,3).
- Gammaglobulina intravenosa: su administración produce una reducción de las reacciones intradérmicas a antígenos específicos y de la IgE sérica, así como de la respuesta de los linfocitos ante la estimulación antigénica y de IL-2 e IL-4. La evidencia de sus ventajas en estos pacientes es contradictoria. El tratamiento es caro y se asocia con alta incidencia de efectos indeseados (fiebre, meningitis aséptica, urticaria). (*Nivel de evidencia B*)^(2,3).
- Macrólidos (Toleandromicina): no hay evidencia suficiente que apoye su indicación (*nivel de evidencia B*)⁽²⁾.
- Sales de oro: los cambios observados son pequeños y de significancia clínica limitada. Los resultados de los estudios realizados, teniendo en cuenta su perfil de riesgo-beneficio, no fundamentan su uso. Debido a los efectos adversos del oro y la necesidad de vigilancia, no se recomiendan como agente ahorrador de esteroides. (*Nivel de evidencia B*)^(2,3).
- Ciclosporina: los cambios provocados son pequeños y de importancia clínica cuestionable. En vista de los efectos secundarios, la evidencia disponible no recomienda su prescripción rutinaria para el tratamiento del ADC (*nivel de evidencia B*)⁽²⁾.
- AntiTNF- α : hay marcada heterogeneidad en la respuesta al tratamiento.
- Metotrexato: se han publicado diversos estudios clínicos, en los que se evaluó la eficacia de metotrexato con resultados contradictorios, ya que en algunos casos este

fármaco permitió la reducción de la dosis de corticosteroides orales y en otros su efecto fue igual al del placebo. Esta mejoría no es tan grande como para disminuir de modo significativo sus efectos secundarios y justificar el riesgo de toxicidad. La evidencia actual es inconsistente, el potencial de metotrexato como ahorrador de corticosteroides no es marcado y, teniendo en cuenta el perfil de riesgo-beneficio de este fármaco, se sugiere no utilizarlo en pacientes con ADC (grado de evidencia B).

- Omalizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE aprobado recientemente para el tratamiento del asma alérgica grave incluido en las pautas del tratamiento del GINA. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la respuesta alérgica al unirse con la IgE sérica. En múltiples estudios clínicos de fases I a IV se ha demostrado la eficacia clínica de omalizumab, principalmente en parámetros como exacerbaciones y uso de medicamentos de rescate. Los efectos clínicos incluyen disminución de los síntomas respiratorios y mejoría en la calidad de vida; paralelamente, hay marcada reducción de exacerbaciones, visitas a urgencias y prescripción de corticosteroides sistémicos y broncodilatadores de rescate como se menciona. Omalizumab se administra por vía subcutánea; la dosis depende de las concentraciones de inmunoglobulina E previas al inicio del tratamiento y del peso del paciente (entre 150 y 375 mg cada dos o cuatro semanas). (*Nivel de evidencia B*).
- La termoplastia bronquial es un procedimiento endoscópico para reducir la masa de músculo liso bronquial y atenuar la broncoconstricción. En base a diferentes estudios, es una alternativa para el tratamiento del ADC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández F. de Rojas, Cuellar Cariñanos J., Muñoz-Cano A., Giner Valero A. Estrategia Diagnóstica en el asma de difícil control. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15 (Extraordinario Núm.2):135-144.
2. Rubio-Padilla M., Del Río-Navarro B.E., Segura N. H., Sienra-Monge J. J. L. Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. *Revista Alergia México* 2009; 56(4):115-23.
3. Consenso latinoamericano sobre el asma de difícil control. *Drugs of today* 2008; XX(Supl X). Actualización 2008.
4. Colodenco F. D, Neffen H., Baena-Cagnani C., Rojas R., Crisci C.D., Marcipar A., Nannini L. J., Máspero J. F., Giugno E., Gómez M., Zabert G., Del Olmo R., Bossio M., Pascansky D., Alonso A. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del Asma de Difícil control. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2006; 1:15-36.
5. López-Viña A, Agüero-Balbino R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, García-Cosío FB, et al. Área de asma-separata. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9):513-23. Obtenido en: www.Elsevier.es/es/revistas/archivos-bronconeumologia-6/normativa-asma-control-dificil-13078654-normativas-separ-2005
6. Rodrigo G, Rodrigo C, Hall J. Acute Asthma in Adults: A Review. *Chest*, Mar 2004; 125: 1081-1102.
7. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovitchio N. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363:1715-1726.