

ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Celia Pinedo Sierra, Beatriz Morales Chacón, Gema Rodríguez Trigo

DEFINICIÓN

Las guías de buena práctica clínica del asma como la GINA⁽¹⁾ y la GEMA⁽²⁾ tienen como objetivo principal lograr un adecuado control de la enfermedad. Así, establecen que la enfermedad está controlada cuando no existen síntomas ni exacerbaciones, no se requiere el uso de la medicación de rescate, no existen restricciones en las actividades habituales, la función pulmonar es normal y el tratamiento no produce efectos adversos. En el 90-95 % de los casos se consigue dicho objetivo con el tratamiento apropiado para cada paciente, pero existe un porcentaje en el cual, a pesar de aplicar todas las medidas, no se alcanza el control de la enfermedad⁽³⁾. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica (SEPAR), en una normativa específica, define el asma de control difícil (ACD) como el asma insuficientemente (o mal) controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico⁽⁴⁾. El grupo de pacientes con ACD es porcentualmente pequeño pero representa un importante problema sociosanitario por los elevados costes directos e indirectos que conlleva su manejo⁽⁵⁾. En la literatura podemos encontrar muchos términos para referirse al ACD: asma resistente al tratamiento, asma difícil de tratar, asma fatal, asma irreversible, asma refractaria y asma pobremente controlada.

La GEMA establece que el diagnóstico de ACD requiere tres condicionantes previos: confirmar que el tratamiento que recibe el paciente es el adecuado y lo cumple de forma correcta, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y garantizar el control de los factores agravantes de la enfermedad.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del asma de control difícil (ACD) de SEPAR*

Criterios mayores

1. Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
2. Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiastmático, habitualmente un β₂-adrenérgico de acción prolongada

Criterios menores

1. Necesidad diaria de un β₂-adrenérgico (de acción corta) de rescate
2. FEV₁ < 80 % del teórico o variabilidad del FEM > 20 %
3. Una o más visitas a urgencias en el año previo
4. Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
5. Episodio de asma de riesgo vital previo
6. Rápido deterioro de la función pulmonar

Se establece cuando, tras haber descartado un falso ACD, se cumplen dos criterios mayores o uno de éstos junto con dos menores.

FEM: flujo espiratorio máximo. (Modificado de ref. 4).

Una vez hecho esto la normativa española establece que existe un ACD cuando se cumplen dos de los criterios mayores o uno de ellos junto a dos de los criterios menores que se recogen en la tabla 1⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del ACD no se conoce con exactitud ya que los estudios poblacionales rea-

lizados han utilizado definiciones diferentes. De ellos se concluye que alrededor del 5-10 % de los asmáticos padecen un ACD^(6,7).

Los registros multicéntricos ENFUMOSA⁽⁸⁾, TENOR⁽⁹⁾ y SARP⁽¹⁰⁾, aunque emplean diferentes definiciones de gravedad y control, coinciden en considerar un asma grave el que requiere altos niveles de tratamiento antiinflamatorio. El estudio ENFUMOSA demostró una relación significativa entre la obesidad, el sexo femenino y la ausencia de atopia con la gravedad del asma⁽⁸⁾. Posteriormente, en el registro TENOR se identificaron como factores de riesgo para presentar exacerbaciones e ingresos hospitalarios la edad más joven, el sexo femenino, no ser de raza blanca, la obesidad, la diabetes, una historia de neumonía, el FEV₁ postbroncodilatador inferior al 70 %, una intubación previa por asma y haber recibido tres o más ciclos de esteroides en los tres meses previos⁽⁹⁾. Además de proponer una definición funcional de asma grave, el estudio SARP identificó como factores de riesgo para padecerla el haber tenido una neumonía previa, presentar un FEV₁ disminuido o un menor número de pruebas cutáneas positivas⁽¹⁰⁾.

FACTORES DE RIESGO

En la actualidad, no se conocen con exactitud los factores que contribuyen a que el asma sea refractaria al tratamiento, aunque los estudios realizados establecen que existen asociaciones con determinadas alteraciones genéticas y varios factores ambientales.

Factores genéticos

- El factor de transformación del crecimiento-b1 (TGF-b1) y la proteína quimiotáctica del monocito (MCP-1) se encuentran implicados en el remodelado de la vía aérea y se han relacionado con la gravedad del asma⁽¹¹⁾.
- Las mutaciones del gen IL-4 y su receptor parecen tener relación con la pérdida de función pulmonar y con episodios de asma de riesgo vital⁽¹²⁾.

- Las mutaciones en los receptores de los fármacos β_2 -adrenérgicos⁽¹³⁾ y glucocorticoides⁽¹⁴⁾ se han asociado con una peor evolución clínica de los pacientes asmáticos por una pobre respuesta a dichos tratamientos. Se considera que estos factores se encuentran implicados en varios tipos de asma que en ocasiones se comportan como ACD: el asma corticodependiente, el asma corticorresistente y el síndrome ASA (asma grave, poliposis nasosinusal e intolerancia a los AINÉS).

Factores ambientales

Respecto a los factores ambientales que se asocian con algún aspecto de la gravedad del asma se encuentran la exposición continua a alérgenos como la cucaracha, la alternaria o los ácaros, la intolerancia a los AINÉS, el tabaquismo y las infecciones por *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *virus sincitial respiratorio*.

FUNCIÓN PULMONAR

Las alteraciones funcionales que definen el ACD son:

- La limitación al flujo aéreo que no se modifica tras un tratamiento esteroideo durante al menos 15 días.
- La hiperrespuesta bronquial intensa frente a estímulos que habitualmente no la producen.
- La variabilidad excesiva en el calibre de las vías aéreas.

Además de las anomalías descritas anteriormente, en el ACD existen diferencias en la mecánica pulmonar que determinan cambios en los volúmenes pulmonares debido a variaciones producidas en la relación entre las presiones y los flujos respiratorios. Las causas de estas alteraciones no son bien conocidas, se cree que se deben a cambios en la interfase de las vías aéreas con el parénquima pulmonar.

A su vez, la disminución en el retroceso elástico pulmonar y la obstrucción bronquial condicionan los fenómenos de hiperinsuflación, el cierre precoz de las vías aéreas y la limitación al flujo espiratorio.

El estudio de los volúmenes pulmonares revela un patrón de atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual, de la capacidad residual funcional y de la capacidad pulmonar total, mientras que la capacidad vital y todas sus subdivisiones están disminuidas. Durante el esfuerzo, el atrapamiento y la obstrucción al flujo aéreo empeoran, originando la hiperinsuflación dinámica que condiciona la disnea y la escasa capacidad de ejercicio de estos pacientes.

Otra de las alteraciones en la función pulmonar es el incremento de la resistencia de las vías aéreas, que puede llegar a triplicarse, debido a las alteraciones inflamatorias de la mucosa bronquial y al grado de contracción del músculo liso.

La capacidad de difusión permanece inalterada, aunque durante las crisis por los taponos de moco y las atelectasias periféricas se pueda producir un efecto *shunt* que origine alteraciones en el intercambio gaseoso.

En los pacientes con asma grave, principalmente en los que tienen antecedentes de asma de riesgo vital o alteraciones del estado de ánimo, se ha descrito una disminución del estímulo voluntario ventilatorio, que ocasiona un descenso del reclutamiento muscular y un incremento del riesgo de fatiga muscular. Las causas que lo producen son de origen central y coinciden con una disminución en la percepción de la disnea⁽¹⁵⁾, la sensibilidad al estímulo hipóxico ventilatorio y las cargas resistivas inspiratorias.

PATOLOGÍA

Los mecanismos implicados en el ACD no están totalmente aclarados. En el estudio de los pacientes con ACD, se han encontrado hallazgos patológicos diferentes respecto a formas más leves de asma, como son un mayor número de neutrófilos, un incremento en la cantidad de músculo liso, existencia de fibrosis (remodelado), así como cambios estructurales en las vías aéreas pequeñas.

En los últimos años, varias investigaciones en las que se han realizado lavado broncoal-

veolar (LBA) y biopsias bronquiales, tratan de identificar distintos patrones de ACD (fenotipos), dependiendo de las células implicadas. Así, según el componente celular predominante, se han descrito tres fenotipos: eosinofílico, neutrofílico y paucigranulocítico⁽¹⁶⁾.

Fenotipo eosinofílico

Se han encontrado eosinófilos en las muestras de esputo, el LBA y las biopsias bronquiales de más del 50% de los pacientes asmáticos. Este fenotipo se puede observar tanto en el asma leve-moderada como en la grave, pero con la diferencia de que una inflamación eosinofílica mantenida se asocia más frecuentemente con el asma grave de inicio tardío y la sensibilización a AAS, mientras que los casos leves o moderados se relacionan con el asma atópica.

Los pacientes que presentan inflamación eosinofílica mantenida tienen más síntomas, peor control de la enfermedad y un mayor riesgo de exacerbaciones, aunque también se puede encontrar este tipo de inflamación en los que no realizan el tratamiento con corticoides de forma correcta.

Al estudiar el componente inflamatorio en el asma grave con eosinofilia se ha identificado un mayor número de linfocitos (CD3+, CD4+, CD8+), macrófagos y mastocitos⁽¹⁶⁾ con respecto al no eosinofílico. Otra diferencia hallada es un engrosamiento de la membrana basal subepitelial, que no se encuentra alterada en los pacientes con inflamación no eosinofílica.

La identificación de este fenotipo se ha realizado mediante el análisis de los eosinófilos en el esputo o en las biopsias bronquiales. Recientemente se ha propuesto la medida del óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO) para su tipificación, observando una buena correlación con la eosinofilia en el esputo y en la biopsia bronquial.

La cuantificación de los eosinófilos en el esputo inducido y la determinación del FeNO son de gran utilidad en el control y en el seguimiento de los pacientes asmáticos y como marcadores de la respuesta a los esteroides. La

reducción del número de eosinófilos se relaciona con un descenso de las exacerbaciones e ingresos hospitalarios⁽¹⁷⁾.

Recientemente se ha descrito otro subfenotipo dentro del eosinofílico que presenta sobreexpresión de linfocitos Th2. Este grupo se define por cifras altas de eosinófilos en sangre periférica, IgE mayor de 100 ng/ml y niveles elevados de periostina en plasma inducida por la interleucina 13 (IL-13).

Fenotipo neutrofílico

Este fenotipo es más frecuente en mujeres asmáticas de edad media sin atopia. También se ha observado en los obesos, en los fumadores y en el asma ocupacional. Su patogenia se relaciona con la presencia de factores externos asociados (agentes irritantes, tabaco, factores ocupacionales, infecciones). Los pacientes que presentan este fenotipo tienen un menor número de exacerbaciones que los eosinofílicos.

A nivel histológico, se caracteriza por la ausencia de eosinófilos en la submucosa, un menor número de linfocitos CD3⁺ y de macrófagos, así como una membrana basal de un grosor normal.

Respecto al tratamiento, éste fenotipo inflamatorio tiene una peor respuesta al tratamiento con corticoides que los que presentan un predominio eosinofílico⁽¹⁶⁾.

Fenotipo paucigranulocítico

Es el fenotipo menos frecuente y no se conoce mucho sobre su patogenia. Se caracteriza por presentar unas cifras normales de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el esputo.

Se ha observado en asmáticos bien controlados o con un asma intermitente, que presentan síntomas a pesar de un tratamiento con esteroides. Hasta el momento no se han identificado marcadores biológicos en este subgrupo de asmáticos.

ASMA MAL CONTROLADA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de las ocasiones, la causa de que el asma que padece un paciente no esté

TABLA 2. Causas de falso asma de control difícil

1. Diagnóstico incorrecto de asma
2. Existencia de comorbilidad con síntomas similares
 - Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales)
 - Síndrome de ansiedad-hiperventilación
 - Hipertiroidismo
 - Nasosinupatía
 - Reflujo gastroesofágico
 - Bronquiectasias
3. Factores agravantes no controlados
 - Exposición a alérgenos (mascotas)
 - Asma ocupacional
 - Fármacos (β -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos)
4. Incumplimiento terapéutico

Modificado de referencia 4.

controlada se debe a que el diagnóstico de asma es erróneo, a la existencia de comorbilidades que agravan la enfermedad y/o a que el paciente no cumple de forma correcta el tratamiento. Es lo que se conoce como falso ACD (Tabla 2).

Asegurar que el diagnóstico de asma es correcto

El primer punto cuando nos enfrentamos a un posible ACD es revisar la historia clínica del paciente para certificar que el diagnóstico está bien establecido. Son muchas las patologías que pueden producir disnea y sibilancias y, por tanto, presentar una clínica similar a la del asma (Tabla 3). Entre la larga lista de enfermedades que pueden confundirse con el asma se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para el diagnóstico diferencial de estas es importante recoger el antecedente de tabaquismo, haciéndose más complejo en los casos de asmáticos fumadores. Existen una serie de exploraciones complementarias que

TABLA 3. Diagnósticos que pueden confundirse con asma

- Fibrosis quística
- Bronquiectasias
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Cuerpo extraño inhalado
- Traqueobroncomalacia
- Estenosis traqueal
- Aspiración recurrente
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Fallo cardíaco congestivo
- Tumores en las vías centrales o que las invaden
- Bronquiolitis obstructivas
- Disfunción de cuerdas vocales
- Amiloidosis bronquial
- Como parte de la diátesis asmática: aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinofílicos pulmonares

Modificado de referencia 4.

nos serán de ayuda como las pruebas de función respiratoria (DL_{CO} disminuida en pacientes con enfisema), las técnicas de imagen (TC torácica para valorar signos de enfisema) y las medidas no invasivas de inflamación (FeNO⁽¹⁹⁾, esputo inducido⁽²⁰⁾ y pruebas de provocación bronquial⁽²¹⁾).

Realizar una prueba terapéutica con corticoides orales también nos puede ayudar al diagnóstico. Consiste en administrar prednisona a dosis de 30-40 mg durante 14 días. Si se produce un aumento del FEV₁ o del PEF de más del 15% será indicativo de asma. Si no hay respuesta, quizás no estamos ante un asma bronquial o bien puede tratarse de un caso de asma resistente a corticosteroides.

La disfunción de cuerdas vocales (DCV) y los trastornos funcionales pueden confundirse con el asma y, en otras ocasiones, coexistir con la enfermedad, impidiendo que ésta se controle. La DCV se caracteriza por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas,

TABLA 4. Factores agravantes y comorbilidades asociadas al asma grave

- Reflujo gastroesofágico
- Rinitis / poliposis nasal
- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de apnea-hipopnea de sueño
- Disnea funcional / síndrome de hiperventilación
- Obesidad
- Exposición alérgica
- Exposición ocupacional
- Tabaquismo
- Psicomorbilidad
- Fármacos: betabloqueantes, IECAs, AAS, AINEs e inhibidores de la COX-1

dando como resultado una disminución del flujo aéreo y, como consecuencia, sibilancias, estridor, disnea con el ejercicio y cambios en la voz⁽²²⁾. Su etiología no es bien conocida, pudiéndose desencadenar por el ejercicio⁽²³⁾, el polvo, el humo del cigarrillo y el reflujo gastroesofágico. La fibrolaringoscopia es la prueba que se debe realizar ante la sospecha de DCV, aunque sólo será útil en las situaciones agudas⁽²⁴⁾. Los últimos estudios plantean el uso de las imágenes de reconstrucción de la vía aérea superior mediante TC para su diagnóstico⁽²⁵⁾.

Existencia de factores que agravan la enfermedad

Como factores agravantes se han descrito tanto enfermedades coexistentes con el asma como diferentes patologías intercurrentes que dificultan el control de la misma. Las enfermedades en las que debemos pensar son: patología obstructiva de la vía aérea superior (DCV, estenosis traqueal), hipertiroidismo, bronquiectasias, síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), obesidad, síndrome de ansiedad, hiperventilación y las más frecuentes nasosinupatía y/o reflujo gastroesofágico (RGE) (Tabla 4).

Diferentes estudios epidemiológicos internacionales apuntan que el asma y la rinitis coexisten en el 75-80 % de los pacientes⁽²⁶⁾. Los trabajos realizados a nivel nacional observan una frecuencia más elevada de pacientes que presentan ambas patologías, siendo del 89,5 %⁽²⁷⁾. La rinitis en el paciente asmático conlleva un peor control de la enfermedad⁽²⁸⁾ y su tratamiento correcto disminuye el número de exacerbaciones⁽²⁹⁾ y mejora el control del asma⁽³⁰⁾.

El reflujo gastroesofágico (RGE) también se asocia al asma aunque la relación existente entre las dos enfermedades es controvertida. Existen estudios que describen un mayor número de exacerbaciones en pacientes con asma grave refractaria al tratamiento y RGE⁽³¹⁾. A pesar de ello, varios metaanálisis no demuestran ni mejoría de la función pulmonar ni disminución del uso de broncodilatadores de rescate en los pacientes asmáticos que recibieron tratamiento para el RGE^(32,33).

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en pacientes con asma de control difícil es elevada. Varios estudios lo identifican como factor de riesgo para el incremento de las exacerbaciones asmáticas⁽³⁴⁾. Ciftci y cols. encontraron una mejoría de los síntomas nocturnos en los pacientes asmáticos con SAHS tras el tratamiento con CPAP, a pesar de no presentar mejora en la función pulmonar⁽³⁵⁾.

En los asmáticos se ha descrito un porcentaje elevado de disnea funcional o síndrome de ansiedad hiperventilación asociado, lo que conlleva un peor control del asma, mayor número de exacerbaciones y peor calidad de vida⁽³⁶⁾.

Entre los factores intercurrentes que más frecuentemente dificultan el control del asma destacan la exposición a alérgenos en los pacientes sensibilizados (ácaros, hongos ambientales y epitelio de animales) y el consumo de tabaco. El tabaquismo ocasiona una pérdida de función pulmonar, un peor control de la enfermedad y una menor eficacia del tratamiento con corticoides inhalados⁽³⁷⁾. Se ha observado una mayor incidencia de asma y otras enfermedades respiratorias en los trabajadores que utilizan productos de limpieza⁽³⁸⁾, así como una

relación significativa entre el asma grave de comienzo en la edad adulta y la exposición a diversas sustancias ocupacionales⁽³⁹⁾.

Algunos fármacos pueden agravar o incluso desencadenar una crisis de asma. Los más importantes que deben evitarse son: los betabloqueantes por vía oral o tópica (colirios), el ácido acetilsalicílico (AAS), los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Aproximadamente el 28 % de los pacientes asmáticos presentan exacerbaciones en relación con el AAS y los AINEs, siendo más frecuentes en los que tienen poliposis nasal.

En relación a las alteraciones psicológicas, existen numerosos estudios que describen una mayor prevalencia de psicomorbilidad (ansiedad y depresión) en los pacientes asmáticos, lo que les condiciona una peor calidad de vida^(36,40,41). Otra de las alteraciones psicológicas asociadas al mal control del asma y al riesgo de agudizaciones de riesgo vital es la alexitimia, que consiste en la dificultad para percibir y expresar sentimientos y sensaciones corporales.

Pobre adherencia al tratamiento

Es conocida la baja adherencia al tratamiento que presentan los asmáticos y su relación con el mal control de la enfermedad. Algunos estudios cifran entre el 30-70 % el porcentaje de pacientes con asma grave con bajos niveles de cumplimiento terapéutico. Disponemos de métodos variados para valorar el cumplimiento terapéutico que van desde sencillos cuestionarios, la determinación del cortisol plasmático o del FeNO, hasta técnicas más complejas como son la utilización de dispositivos eléctricos de registro en los inhaladores o el recuento de la medicación sobrante.

ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE LA SOSPECHA DE ACD

Ante la sospecha de ACD se debe confirmar el diagnóstico del asma, valorar la existencia de comorbilidades, asegurarse de que el tratamiento sea suficiente y el cumplimiento adecuado así como tratar de identificar facto-

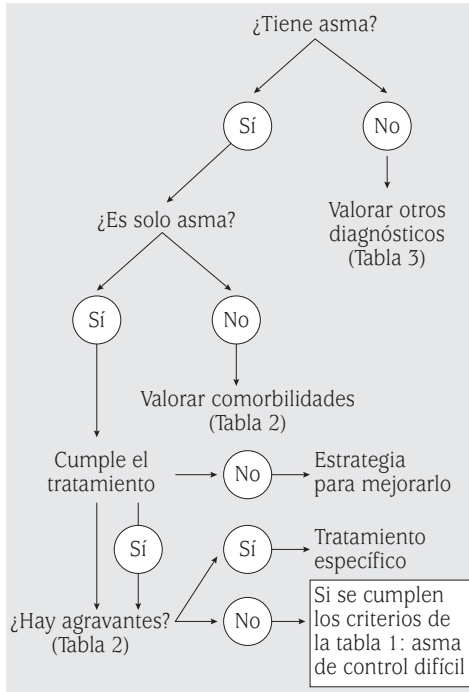


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del ACD de SEPAR⁽⁴⁾.

res agravantes de la enfermedad. Tras realizar todos estos pasos, por último se comprobará si se cumplen los criterios de ACD (Fig. 1).

La normativa para el asma de control difícil de la SEPAR propone un protocolo de trabajo (Fig. 2) estructurado por visitas médicas. Se recomienda que nunca sean inferiores a 3 y que se lleven a cabo durante un periodo de 6 a 12 meses, hasta la confirmación del diagnóstico de ACD.

Primera visita

Se debe realizar una exhaustiva anamnesis, interrogando sobre la sintomatología, los posibles desencadenantes (alérgenos ocupacionales, ambientales o fármacos), el tipo y época del año en la cual aparecen las crisis, las hospitalizaciones previas, la existencia de comorbilidad asociada (RGE, rinosinusitis, DCV, etc.) y los tratamientos previos.

Como pruebas complementarias se solicitarán una analítica, una radiografía de tórax y una espirometría forzada con prueba broncodi-

latadora. Además, se administrará al paciente el cuestionario de Nijmegen si se sospecha un síndrome de ansiedad-hiperventilación⁽⁴²⁾. En los casos en que la prueba broncodilatadora sea negativa se realizará una monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) en el domicilio y una prueba de provocación bronquial.

Es de gran importancia establecer una relación de confianza con el paciente. Se llevará a cabo una estrategia educativa consistente en explicar al paciente las posibilidades diagnósticas, las pruebas complementarias a realizar, la importancia del cumplimiento terapéutico y el adiestramiento en el uso de los broncodilatadores y del medidor del FEM. Toda la información se entregará por escrito, incluyendo un plan de actuación que se debe seguir en el domicilio en caso de no conseguirse el correcto control de la enfermedad.

Segunda visita

Se valorarán los síntomas, el grado de control, el uso de fármacos β_2 -adrenérgicos de acción corta, el cumplimiento terapéutico y se revisará el uso correcto de los broncodilatadores.

En ocasiones en esta visita se podrá llegar al diagnóstico de falso ACD (presencia de agravantes o pseudoasma, tratamiento previo incorrecto o incumplimiento del mismo), pero en otros casos el diagnóstico será incierto por lo que serán necesarias otras exploraciones complementarias. Las pruebas que se solicitarán en este punto son:

- Analítica de sangre con IgE total, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, autoanticuerpos (p-ANCA).
- Pruebas de función pulmonar: curva flujo/volumen, volúmenes estáticos y test de difusión.
- Estudio inmunoalérgico: *prick-test* o prueba de radioalergoabsorbencia (RAST).
- Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) del tórax.

Puede que sea necesaria la realización de otras pruebas complementarias como son: el estudio de los eosinófilos en esputo inducido, la manometría y la pHmetría esofágicas, la fi-

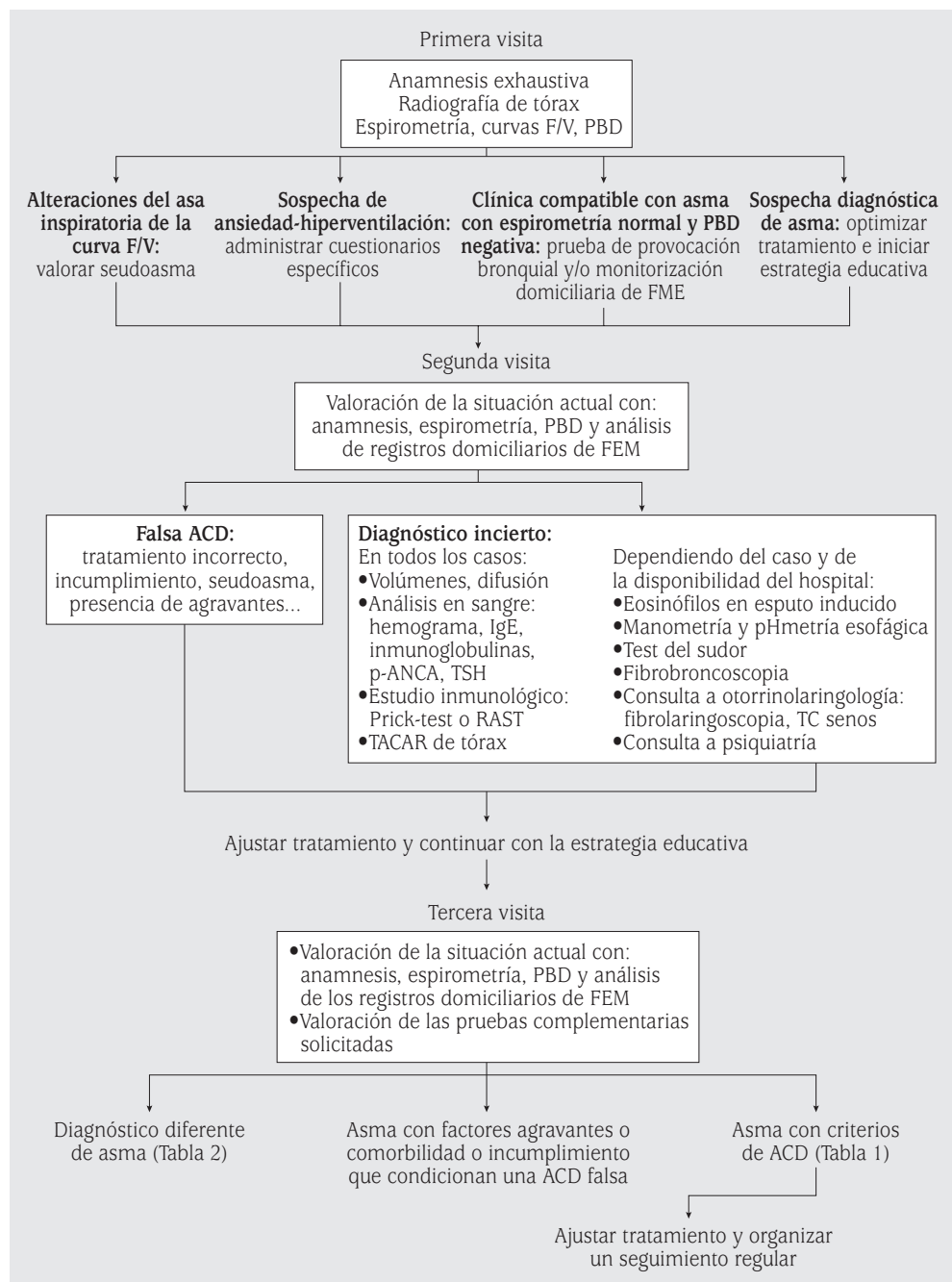


FIGURA 2. Protocolo de actuación de la Normativa para el asma de control difícil de SEPAP(4).

brobroncoscopia, la prueba del sudor, una valoración otorrinolaringológica y una consulta en psiquiatría.

A su vez, se ajustará el tratamiento si es necesario y se debe continuar con la estrategia educativa que se inició en la primera visita.

Tercera visita

Se valorará la situación clínica del paciente, la respuesta al tratamiento y los registros domiciliarios del FEM. Además, se evaluarán los resultados de las pruebas solicitadas en la visita anterior. Con estos datos y siguiendo el algoritmo de la figura 2, se podrá confirmar si nos encontramos ante un caso de ACD, estableciéndose la estrategia de tratamiento y seguimiento del paciente.

Aunque no aparece en el algoritmo de la normativa SEPAR, recientemente se ha señalado la importancia de la prueba de ejercicio cardiopulmonar en el diagnóstico diferencial del ACD⁽⁴³⁾ que permite diagnosticar otras patologías que producen una clínica similar.

En los últimos años se han realizado estudios con marcadores inflamatorios para identificar a los diferentes grupos de asmáticos e intentar conocer la evolución según la estrategia terapéutica establecida. El FeNO ha demostrado ser un buen predictor de una buena respuesta al tratamiento. Pérez de Llano y cols. encontraron que los pacientes con FeNO > 30 ppb presentaban una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, un mejor control de la enfermedad con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 90,6%⁽⁴⁴⁾. En la actualidad se están realizando estudios para determinar el valor del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en el aire exhalado como marcador de la evolución de los pacientes.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del asma es el control de la sintomatología con la menor medicación posible. Las guías aconsejan que se realice de forma escalonada, aumentando las dosis y añadiendo diferentes fármacos si no se consigue el control de la enfermedad. En el ACD se aconseja comenzar el tratamiento en el escalón 4 de la GINA, pautando esteroides inhalados a dosis altas (fluticasona 1.000 µg/día o budesonida 1.600 µg/día) y β₂-adrenérgicos de acción prolongada dos veces al día. Se valorará añadir antileucotrienos, teofilinas y/o anticolinérgicos de forma secuencial. Se debe

considerar realizar una pauta corta de esteroides orales (40 mg de prednisolona durante 15 días), ya que servirá para conocer la mejor función pulmonar del paciente, así como valorar una posible respuesta deficiente a los corticoesteroides.

Es de gran importancia la actuación sobre todos los factores que pueden influir en el control de la enfermedad, por lo que se deben evitar los desencadenantes (alérgenos, tabaco, irritantes etc.), y se tratarán las diferentes comorbilidades (RGE, nasosinopatía, psicomorbilidad, etc.).

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que forma complejos con la inmunoglobulina E (IgE), bloqueando su acción y reduciendo la respuesta asmática temprana y tardía. Su vía de administración es subcutánea y la dosis depende de los niveles de IgE y del peso del paciente. En los pacientes con asma atópica el omalizumab ha demostrado su eficacia, disminuyendo la gravedad de las crisis y el número de hospitalizaciones⁽⁴⁵⁾.

La termoplastia bronquial puede ser un tratamiento efectivo en los pacientes con hipertrofia muscular y remodelado⁽⁴⁶⁾, aunque en la actualidad no se encuentra recogido en las guías de manejo de asma como tratamiento del ACD.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention GINA 2010. <http://www.ginasthma.org>
2. Guía Española para el manejo del asma GEMA 2009. <http://www.gemasma.com>
3. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1209-18.
4. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (9): 513-23.
5. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (10): 481-6.
6. 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.
7. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006; 100: 1139-51.
 8. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 470-7.
 9. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32-9.
 10. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 14-2.
 11. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, Bojsszko A, Krikou-szky D, SzabonT, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 375-81.
 12. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4 RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 135-40.
 13. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134: 150-7.
 14. DeRijk RH, Schaaf M, De Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroids Biochem Mol Biol.* 2002; 81: 103-22.
 15. Kikuchi Y, Okabe S, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1329-34.
 16. Wenzel SE. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 650-8.
 17. 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: 1715-21.
 18. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, ArronJR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1088-98.
 19. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest.* 2003; 123: 751-6.
 20. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 473-8.
 21. Perpiña M, Pellicer C, De Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest.* 1994; 104: 149-56.
 22. López Viña A. Asma grave y resistente al tratamiento: conceptos y realidades. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42 (Supl 1): 20-5.
 23. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest.* 2003; 123: 468-74.
 24. Newman KB, Mason UG, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1382-6.
 25. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 50-6.
 26. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: S134-47.
 27. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirze S. Co-existence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18: 233-8.
 28. Price D, Zhang Q, KocevarS, Yin DD, Thomas M. Effect of concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use in adults. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 282-7.
 29. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006; 28: 68-74.
 30. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy.* 2008, 63: 564-9.

31. TenBrinke, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult to treat asthma. *Eur Respir J*. 2005; 26: 812-8.
32. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007; 56: 1654-64.
33. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1487-99.
34. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003; 40: 865-71.
35. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005; 99: 529-34.
36. Martínez-Rivera C, Vennera MC, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Perfil psicológico de los pacientes con asma bronquial y disnea funcional: comparación con población no asmática e impacto sobre la enfermedad. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 73-8.
37. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004; 24: 822-33.
38. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: 114-20.
39. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM; Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity and exposure to occupational asthmo-gens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 440-5.
40. Oraka E, King M, Callahan D. Asthma and serious psychological distress prevalence and risk factors among US adults, 2001-2007. *Chest*. 2010; 137: 609-16.
41. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J*. 2011; 38: 42-9.
42. Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Diagnostic tests of hyperventilation syndrome. *Eur Respir J*. 1991; 4: 393-9.
43. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest*. 2011; 139: 1117-23.
44. Pérez de Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balóira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2010; 35: 1221-7.
45. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143: 398-405.
46. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 709-14.