

# Asma: tratamiento basal. Asma difícil de tratar

L.M. Entrenas Costa

## ASMA: TRATAMIENTO BASAL

La mayoría de las guías de práctica clínica aconsejan que, antes de iniciar tratamiento, se debe llegar a un diagnóstico lo más cierto posible. Aunque, en el caso particular del asma, la mera sospecha clínica, autoriza a instaurarlo<sup>(1,2)</sup>.

Hasta hace escaso tiempo, sólo había que determinar el nivel de gravedad del paciente utilizando datos clínicos y de función pulmonar para ajustar el tratamiento al mismo. Pero desde la publicación de la edición 2006 de la iniciativa global para el asma (GINA), el tratamiento debe ajustarse al grado de control de la enfermedad.

En este capítulo, revisaremos en primer lugar los distintos grupos terapéuticos, cómo iniciar tratamiento y su ajuste según el grado de control, para al final abordar el tratamiento del asma de control difícil.

## Arsenal terapéutico

La medicación suele clasificarse según su papel en fármacos controladores, antiinflamatorios o de mantenimiento, es decir, los que tomados a diario reducen la inflamación y fármacos de rescate, broncodilatadores o de alivio, tomados sólo cuando se necesiten por síntomas.

De todo el arsenal terapéutico disponible que se referencia en las guías internacionales como la GINA<sup>(1)</sup>, sólo revisaremos los que tienen utilidad en nuestro medio.

## Medicación controladora

### Glucocorticoides inhalados

Utilizados solos o en combinación con otros fármacos constituyen el antiinflamatorio de elección en cualquiera de los niveles de tratamiento.

Actúan fijándose al receptor glucocorticoideo del citoplasma de las células diana<sup>(3)</sup> inhibiendo la transcripción genética de numerosos mediadores de la inflamación y, por tanto, inhiben la función de numerosas células inflamatorias.

La Tabla I indica los principios activos comercializados en nuestro país, así como en nivel de dosis (leve, moderada o alta) para cada uno de ellos. Su potencia y biodisponibilidad suelen variar con cada preparado y depender de diferentes factores como el dispositivo inhalador empleado. En general, su curva dosis-respuesta, especialmente a dosis altas, suele tender a aplanarse, por lo que la mayoría de los efectos terapéuticos se logra a dosis relativamente bajas (equivalentes a 400 µg/día de budesónida)<sup>(4)</sup>. Aumentos de dosis no suelen asociarse con mayores beneficios terapéuticos y sí con mayores efectos secundarios<sup>(5)</sup>, aunque hay importantes variaciones individuales (posiblemente también por la mala adherencia) por lo que en algunos individuos pueden ser necesarias mayores dosis, especialmente en fumadores. No obstante, en adultos, si no se consigue el control, suele ser preferi-

Tabla I. Dosis estimadas de glucocorticoides inhalados en el adulto

Glucocorticoide	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

ble añadir un segundo fármaco que incrementar la dosis.

Efectos secundarios más significativos: escasos los sistémicos<sup>(3)</sup>. Candidiasis orofaríngea y disfonía como más frecuentes, que se reducen significativamente si se utiliza cámara espaciadora y enjuagues orofaríngeos, siendo menor la incidencia en el caso de utilizar dispositivos de polvo seco.

#### *Agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada*

Estimulan el receptor beta-2 provocando relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por parte de los basófilos. Su efecto permanece, al menos, durante 12 horas. Son más eficaces usados en combinación con los glucocorticoides inhalados<sup>(1,2)</sup> y no deben emplearse como monoterapia. Cuando se añaden, mejoran los síntomas diurnos y nocturnos, mejoran la función pulmonar y descienden las necesidades de medicación de rescate así como las exacerbaciones<sup>(6)</sup>.

**Principios activos:** salmeterol y formoterol. El salmeterol tiene un inicio de acción lento, detectándose efecto broncodilatador significativo a los 10-20 minutos de su administración, mientras que el formoterol lo inicia a los 3 minutos, adquiriendo el máximo entre 30 y 60 minutos después.

**Efectos secundarios:** aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, temblor, nerviosismo, prolongación del intervalo QT, arritmias, broncoconstricción paradójica.

#### *Asociaciones de beta-2 prolongados más glucocorticoide inhalado*

La combinación a dosis fija en un único dispositivo inhalatorio de un glucocorticoide y un agonista beta-2 de acción prolongada es, al menos, tan efectiva como dar cada uno de los fármacos por separado<sup>(7)</sup>. Además, podría incrementar el cumplimiento. En el momento actual, se dispone de fluticasona-salmeterol, budesónida-formoterol y beclometasona ultrafina-formoterol en diferentes dosis y dispositivos de inhalación tanto en polvo seco como en cartuchos presurizados.

La característica especial del formoterol, que pese a ser de acción prolongada presenta inicio rápido de su acción broncodilatadora, junto a los efectos no genómicos de los corticoides inhalados, entre los que se encuentra la broncodilatación, hace que si se elige la combinación budesónida/formoterol puede ser utilizada tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio, aunando en un solo dispositivo las dos acciones requeridas para el tratamiento correcto de la enfermedad (terapia SMART)<sup>(2,8)</sup>.

#### *Antagonistas de los receptores de los leucotrienos*

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo del receptor de los cisteinil-leucotrienos, entre otras células, de la fibra muscular lisa de la vía aérea por lo que, al inhibir las acciones de los leucotrienos, provocan un efecto broncodilatador y antiinflamatorio.

**Principios activos:** montelukast y zafirlukast, ambos disponibles exclusivamente por vía oral.

Se encuentran posicionados en todos los escalones de tratamiento de la enfermedad. Desde el inicial, como alternativa al tratamiento con glucocorticoide inhalado y en los restantes, como opción a añadir, ya que han demostrado poder reducir las dosis necesarias de glucocorticoides inhalados mejorando el control<sup>(9)</sup>.

#### *Glucocorticoides sistémicos*

Su mecanismo de acción es similar al de los inhalados, aunque por vía sistémica pueden alcanzar un número mayor de dianas terapéuticas. Su papel como medicación de control queda restringido debido a los importantes efectos secundarios y una vez agotadas otras posibilidades de medicación de tercera línea como antagonistas de los receptores de los leucotrienos y teofilina retardada.

#### *Teofilinas*

Actualmente, y a la espera de la comercialización de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, sólo están recomendados los preparados de liberación sostenida, con efecto broncodilatador menor que los agonistas beta-2 de acción prolongada, como una de las opciones a añadir de tercera línea en el asma persistente grave<sup>(2)</sup>.

#### *Omalizumab*

Los anticuerpos monoclonales anti-IgE constituyen una nueva opción en el tratamiento del asma que ha demostrado efecto beneficioso cuando el mecanismo fundamental implicado es la IgE<sup>(1)</sup>. Omalizumab reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones, a la vez que mejora los niveles de obstrucción y la calidad de vida. La indicación actual para su uso es en asma no controlada a pesar de tratamiento correcto con glucocorticoides inhalados y agonistas beta-2 inhalados a dosis altas en pacientes mayores de 12 años sensibilizados al menos a un alérgeno perenne y con IgE sérica entre 30 y 700 UI/ml. Hay guías de tratamiento que, en caso de estar indicado, lo recomiendan antes que los glucocorticoides orales<sup>(10)</sup>, por lo que cabe esperar que su posición definitiva en el tratamiento vaya definiéndose conforme crezca la experiencia de su uso.

Los efectos secundarios de este tratamiento son en general infrecuentes y principalmente locales, aunque se recomienda su administración bajo control médico especializado.

### **Medicación de rescate**

#### *Agonistas beta-2 de acción rápida*

Ejercen su acción broncodilatadora relajando el músculo liso de la vía aérea al estimular el receptor beta-2, aumentando así el tono simpático.

**Principios activos:** salbutamol y terbutalina. La vía de administración de elección es la inhalada ya que por ella tienen efecto comparable a la oral y provocan significativamente menos efectos secundarios.

Están indicados para revertir la broncoconstricción episódica, para yugular las exacerbaciones y para la prevención de síntomas desencadenados por el esfuerzo. Deben prescribirse a demanda y no a dosis pautada. Un aumento de sus necesidades puede indicar inicio de pérdida del control de la enfermedad. Su uso continuo puede provocar tolerancia al efecto broncodilatador, incluso en presencia de un tratamiento con glucocorticoides inhalados.

El receptor beta-2 presenta un polimorfismo genético cuyo papel en el desarrollo de tolerancia o respuesta al fármaco está aún por determinar. Los efectos secundarios que presentan son similares a los descritos para los de acción prolongada.

#### *Anticolinérgicos*

Bloquean el efecto de la acetilcolina que liberan las terminaciones colinérgicas de la vía aérea induciendo broncodilatación al disminuir el tono vagal.

**Preparados:** bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, ambos exclusivamente por vía inhalatoria. No está establecido su papel como medicación de control en el manejo a largo plazo del asma estable, aunque el ipratropio sí mejora levemente, pero con significación estadística, la función pulmonar cuando se da nebulizado junto con agonistas beta-2 en las crisis, disminuyendo las hospitalizaciones<sup>(11)</sup>.

Tabla II. Clasificación del asma en función de la gravedad

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Persistente grave	Continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV1 o PEF < 60% Variabilidad > 30%
Persistente moderada	Diarios Afectan actividad y sueño	> 1/semana	FEV1 o PEF 60-80% Variabilidad > 30%
Persistente leve	> 2 días/semana pero no a diario	> 2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad 20-30%
Intermitente	2 días/semana	2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad < 20%

Basada en las referencias 1 y 2.

**Efectos secundarios:** en general, leves. Sequedad bucal y mal sabor como más significativos.

### Tratamiento escalonado

A la hora de instaurar tratamiento, podemos encontrarnos con dos situaciones. En primer lugar, el paciente no tiene previamente, por lo que debe decidirse con qué fármaco o combinación de fármacos iniciamos la medicación. Lo recomendado en este caso es retomar la clasificación basada en la gravedad (Tabla II), que nos permite colocar fácilmente a cada paciente en un escalón de gravedad determinado, el más grave del que cumpla al menos un criterio. Cada escalón lleva aparejado un fármaco o combinación de los mismos (Figura 1). Esta recomendación puede ser válida para el tratamiento inicial que será siempre variado en función del grado de control que alcancemos con él.

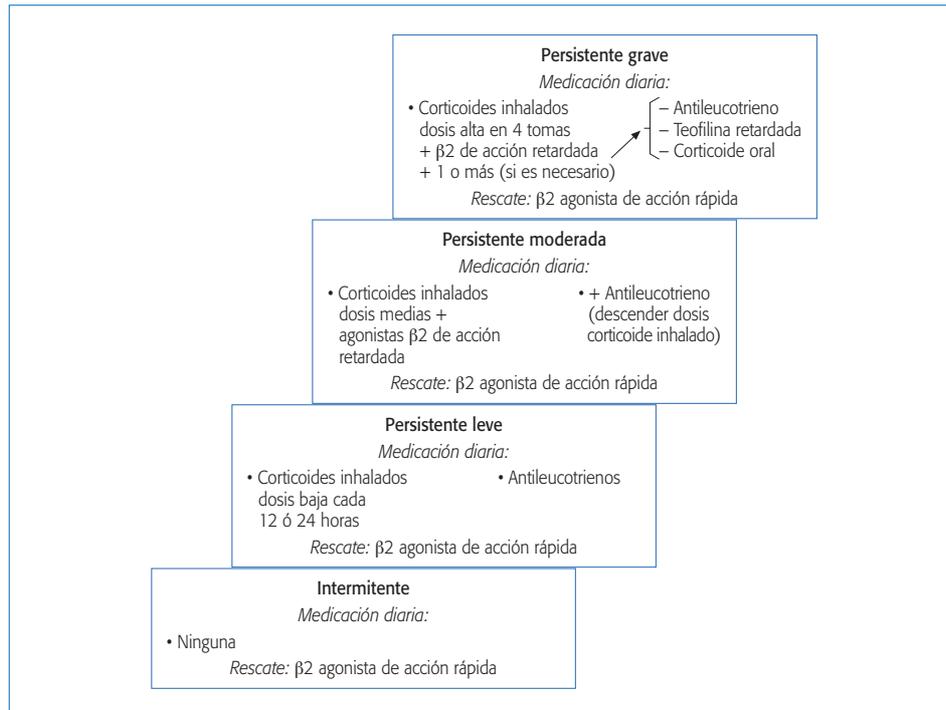
Si el paciente ya está realizando tratamiento, debe establecerse su grado de control. Para ello existen criterios de control basados en las recomendaciones de expertos<sup>(1)</sup> (Tabla III). Además, pueden utilizarse diferentes herramientas para medir el grado de control del asma como el *Asthma Control Test*<sup>(12)</sup> (<http://www.asthmacontrol.com>), *Asthma Control Questionnaire*<sup>(13)</sup> (<http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>), *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*<sup>(14)</sup> (<http://www.ataqinstrument.com>) o *Asthma Control Scoring System*<sup>(15)</sup>. Son cuestiona-

rios, algunos autoadministrados, validados al castellano, o en periodo de serlo, que miden diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo algunas veces la función pulmonar.

Si el paciente se encuentra en situación de control (Tabla III), puede optarse por mantener la medicación que tenga, aunque lo recomendado, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, es intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz capaz de mantener el control. Si el asma está parcialmente controlada, puede considerarse incrementar el tratamiento, siempre ponderando los factores que hacen referencia a las preferencias del paciente, seguridad y costo de la medicación. Por último, en situación de asma no controlada, debe incrementarse la medicación hasta intentar lograr el control puesto que esta situación puede evolucionar hacia una exacerbación.

El tratamiento se escalona en seis etapas<sup>(1)</sup> (Tabla IV), anteponiendo siempre a la instauración de cualquier fármaco la educación, el control ambiental (incluyendo la abstinencia del tabaco) y el tratamiento de las comorbilidades conocidas.

Los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida ocupan, en cualquiera de los escalones, el puesto de medicación de rescate empleada a demanda cuando sea necesario para revertir los síntomas episódicos. Además, constituyen la única medicación recomendada en el escalón primero,



**Figura 1.** Tratamiento escalonado del asma en función de la gravedad (basada en las referencias 1 y 2).

**Tabla III.** Clasificación del asma en función del grado de control

Características	Controlada (todo)	Parcialmente (alguno/semana)	No controlada
Síntomas diurnos	No (2 o menos/semana)	Más de dos veces en semana	Tres o más características de parcialmente controlada en cualquier semana
Limitación de actividades	No	Alguna	
Síntomas nocturnos	No	Alguno	
Medicación de rescate	No (2 o menos/semana)	Más de dos veces en semana	
Función (PEF/FEV1)	Normal	< 80%	
Exacerbaciones	No	Una o más al año	Una en cualquier semana

*Basada en la referencia 1.*

donde no es necesario ningún controlador. En este escalón, debe considerarse iniciar tratamiento antiinflamatorio si el paciente precisa rescate más de dos veces en semana.

A partir del escalón segundo, aparece la medicación antiinflamatoria. En éste, debe elegirse entre una de las dos opciones sugeridas, glucocorticoide inhalado a dosis baja, o antileucotrieno.

Tabla IV. Tratamiento en función del grado de control

		Educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades					
		1	2	3	4	5	6
Medicación de control	Elección	GCI dosis bajas		GCI dosis bajas + LABA	GCI dosis medias + LABA	GCI dosis altas + LABA	GCI dosis altas + LABA + corticoides
	Otras opciones	ALT	• GCI dosis medias • GCI dosis bajas + ALT	GCI dosis medias + ALT	Añadir: • ALT • Teofilina • Omalizumab	Añadir: • ALT • Teofilina • Omalizumab	
Rescate		Agonistas beta-2 de acción rápida					

*GCI: glucocorticoide inhalado; ALT: antagonista de los receptores de los cisteinil leucotrienos; LABA: agonista beta-2 de acción prolongada.*  
Modificado de las referencias 1 y 2.

A partir del tercer escalón, aparece como opción recomendada el tratamiento combinado de glucocorticoide inhalado-agonista beta-2 de acción prolongada. En el tercer escalón, la dosis de glucocorticoide recomendada es baja, para ir incrementándose de manera progresiva hasta el último escalón donde se suman los glucocorticoide orales.

En los dos últimos escalones, debe de añadirse además una o varias de las siguientes opciones: un antagonista de los receptores de los leucotrienos, teofilina retardada o bien omalizumab en el caso de existir unos niveles de IgE sérica entre 30 y 700 junto con sensibilización a un alérgeno perenne.

El tratamiento inicialmente instaurado deberá seguir ajustes periódicos en función del curso clínico para conseguir el control con la mejor relación costo/seguridad. Por ello, tan importante es establecer el nivel de control al inicio, como monitorizar al paciente de manera periódica para realizar los ajustes de medicación requeridos a fin de mantener el control. Es de vital importancia programar las visitas periódicas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la exacerbación, las que marquen la frecuencia de las visitas.

Sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada

dosis ni de cuándo realizar los cambios, aunque sí pueden aconsejarse diferentes pautas según el tratamiento que se esté realizando. En el caso de usar sólo glucocorticoide inhalados, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50%<sup>(16)</sup> o utilizarlos cada 24 horas<sup>(17)</sup>. Cuando se está utilizando una combinación de glucocorticoide inhalado y agonista beta-2 de acción prolongada, parece que la opción más recomendada para no perder el control es disminuir la dosis de glucocorticoide, manteniendo el beta-2<sup>(18)</sup>. No existe evidencia publicada para hacerlo, pero las recomendaciones que figuran en las guías indican que el tratamiento antiinflamatorio podría suspenderse tras un año de mantener el control con dosis bajas<sup>(1)</sup>.

### ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Puede definirse como el asma que persiste con un nivel de control insuficiente a pesar de mantener tratamiento adecuado para su nivel de gravedad<sup>(19)</sup>. Se desconoce con exactitud su prevalencia, citándose la cifra del 5%<sup>(20)</sup>.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)<sup>(2)</sup> distingue entre el asma de control difícil verdadera y falsa, que aglutina otras causas distintas de la enfermedad y que son las responsables de originar la mala respuesta terapéutica.

Los criterios para su diagnóstico se basan en las recomendaciones de la Sociedad Europea<sup>(21)</sup>:

- **Criterios mayores:**
  - Uso de esteroides orales continuos o más de 6 meses en el último año.
  - Uso de glucocorticoides inhalados 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 pico de flujo > 20%.
  - Una o más visitas a urgencias el último año.
  - Tres o más ciclos de glucocorticoides orales en el último año.
  - Episodio de asma 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.

#### **Falso asma de control difícil**

Constituyen el grupo más numeroso de pacientes y suele responder a una o varias de las siguientes circunstancias:

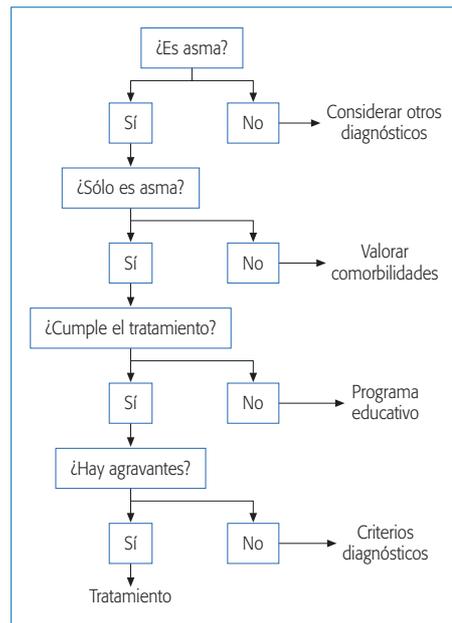
- **El diagnóstico del asma es erróneo:** el cuadro clínico del asma bronquial es lo suficientemente inespecífico como para que pueda ser confundido con otra patología, incluso no neumológica (como la disfunción ventricular izquierda). En este apartado cabe incluir a las denominadas pseudoasmas, es decir, alteraciones de la vía aérea superior, como la disfunción de cuerdas vocales, tumores, cuerpos extraños, malacias traqueales, etc. que cursan con obstrucción. Ante un asma de control difícil siempre debe cuestionarse el diagnóstico clínico de asma y corroborarlo mediante la demostración de la existencia de una obstrucción reversible, variabilidad de flujos o hiperreactividad bronquial.
- Hay realmente un asma, pero además se dan otras circunstancias:
  - Otra enfermedad coexistente la agrava y ha pasado desapercibida al tener síntomas que total o parcialmente coinciden con los del asma, por lo que permanece sin tratamien-

to. A la cabeza de este apartado, los problemas rinosinuales y el reflujo gastroesofágico. Con frecuencia, el asma y la rinitis coexisten en el mismo paciente<sup>(2)</sup>. 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 tienen asma. Recientemente, se ha propuesto el término de enfermedad de la vía respiratoria única o síndrome de asma y rinitis alérgica combinadas, pero sin que cuente con consenso definitivo<sup>(22)</sup>. La poliposis nasosinusal se asocia con frecuencia al asma. Su incidencia oscila entre el 10-15% de los asmáticos, pero puede llegar hasta el 36-96% de los que simultáneamente presentan intolerancia a salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos<sup>(23)</sup>. La existencia de una sinusitis se asocia con aumento de los síntomas de asma. De hecho, hay trabajos que han detectado que en más del 80% de las agudizaciones que precisan consultar a urgencias existen anomalías radiológicas de los senos paranasales. Entre los pacientes con asma bronquial, la prevalencia de reflujo gastroesofágico oscila, dependiendo de las series y del método de diagnóstico entre el 15 y el 72%<sup>(24)</sup>, condiciona un aumento de los síntomas y de la variabilidad de los flujos espiratorios así como un deterioro del control del asma. Algunos pacientes muestran una clara correlación entre la presencia de síntomas de reflujo y el empeoramiento de la enfermedad, pero no existe evidencia de que el uso de inhibidores de la bomba de protones mejore el asma o su sintomatología<sup>(25)</sup>, pero algunos subgrupos de pacientes, no identificables *a priori*, sí pueden mostrar beneficio al ser tratados del reflujo. En este apartado además debe descartarse la existencia de bronquiectasias, ansiedad, hipertiroidismo, etc.

- Existen factores que impiden el control: bien hay exposición continua a un alérgeno doméstico u ocupacional, bien mantiene tratamiento con fármacos desencadenantes

como beta-bloqueantes (incluso oculares) o ácido acetilsalicílico u otro antiinflamatorio no esteroideo. La prevalencia del asma inducida por aspirina es variable según la serie consultada. Los valores más altos se dan cuando se utilizan pruebas de provocación oral para detectarla y puede estimarse entre el 14 y el 29% en adultos y entre el 0 y el 14% en niños. Son frecuentes los pólipos en la exploración de las fosas nasales. La intolerancia se manifiesta por la aparición de una exacerbación del asma junto con frecuente rinorrea, enrojecimiento conjuntival y cutáneo en cara y cuello a los pocos minutos de ingerir aspirina<sup>(26)</sup>. El broncoespasmo así inducido suele ser grave, pudiendo acompañarse de shock, pérdida de conciencia e incluso parada respiratoria. La reacción depende, no sólo de factores individuales, sino también del propio medicamento (potencia anticiclo-oxigenasa) y de la dosis administrada. No existe prueba de laboratorio diagnóstica, excepto el test de provocación con aspirina oral o inhalada. El oral es peligroso, pero la provocación bronquial es menos sensible. El desarrollo de intolerancia a la aspirina implica su permanencia de por vida, debiendo recomendarse su evitación, la de cualquier otro producto que la contenga, así como otros analgésicos que inhiban la ciclooxigenasa. Estos pacientes suelen presentar sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos que también pueden desencadenar asma en una proporción variable de los intolerantes a la aspirina. El 98% no suelen tolerar ibuprofeno, el 100%, naproxeno y el 93%, diclofenaco, mientras que para el que el paracetamol sólo muestran intolerancia una baja proporción, en torno al 7%.

- Incumple la medicación. Quizá deba ser por su frecuencia el primero en sospecharse, pero también es el más difícil de demostrar fehacientemente. Otro factor no despreciable dentro de este apartado es el mal manejo de dispositivos inhalatorios.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico para el asma de control difícil (modificado de la referencia 19).

### Actitud diagnóstica

Para llevar a cabo el diagnóstico de asma de control difícil, debe seguirse un protocolo reglado, pero no existe consenso internacional. La GEMA<sup>(2)</sup> propone una aproximación diagnóstica y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha publicado una normativa de manejo del asma de control difícil<sup>(19)</sup> basada en diferentes consensos y revisiones<sup>(2,20,21)</sup>. Los autores proponen un proceso diagnóstico estructurado a lo largo de un mínimo de 3 visitas, pero que a veces debe extenderse en el tiempo hasta confirmar el diagnóstico (Figura 2).

### Primera visita

- Debe realizarse de nuevo toda la historia clínica, empezando por síntomas, crisis, desencadenantes, incluyendo historial exposicional (doméstico y laboral) y comorbilidad, especialmente dirigida a patología rinosinusal y reflujo gastroesofágico.
- Exploraciones complementarias:
  - Radiografía de tórax en dos proyecciones.

- Curva flujo-volumen, con prueba de broncodilatadores. Si es normal y los broncodilatadores son negativos, plantear provocation bronquial inespecífica o monitorización domiciliaria del pico de flujo. 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 ansiedad-hiperventilación, incluso utilizando para ello estudio psicológico con cuestionarios específicos.
- Iniciar el proceso educativo, especialmente adiestramiento en el uso de inhaladores y determinación domiciliaria del pico de flujo.
- Clasificar la gravedad del asma (Tabla II) e instaurar el tratamiento estimulando el cumplimiento.

### Segunda visita (7-30 días después)

Valoración de la evolución, respuesta al tratamiento, cumplimiento, registro domiciliario de pico de flujo y realización de espirometría con broncodilatadores. En caso de persistir con la sospecha de un verdadero asma de control difícil y no se pudiera demostrar que fuera uno falso, o de enfermedades con síntomas similares, realizar:

- Exploración funcional con determinación de volúmenes estáticos y difusión.
- Análisis que incluya inmunoglobulinas, IgE, p-ANCA y hormonas tiroideas.
- Estudio de alérgenos mediante *prick-test* o RAST.
- Tomografía axial computarizada realizada con técnica de alta resolución.
- Estudio de reflujo, recurriendo incluso a pHmetría de 24 horas.
- Test del sudor.
- Fibrobroncoscopia.
- Estudio de senos paranasales con TAC 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 broncodilatadores y evaluación del registro domiciliario de pico de flujo. Resultados de lo solicitado. Seguir algoritmo diagnóstico (Figura 2) para confirmar que se trate de un verdadero asma de control difícil.

Programar tratamiento y seguimiento.

### Tratamiento

Para el escalón de asma persistente grave, las normativas sólo aspiran a conseguir los mejores resultados posibles con el mínimo de efectos secundarios<sup>(1,2)</sup> pero en ninguna de ellas suelen figurar recomendaciones específicas para el tratamiento del grupo de pacientes con asma de control difícil.

El esquema ideal debería seguir las siguientes recomendaciones<sup>(19)</sup>:

- Intentar incentivar el cumplimiento lo máximo posible. Investigar y corregir comorbilidades, como reflujo o alteraciones rinosinusales, o exposición a desencadenantes (domésticos o laborales).
- Tratamiento médico necesario para intentar conseguir, al menos, una situación de control parcial, comenzando incluso con ciclo de esteroides orales (40 mg/día de prednisona durante 15 días). Si al retirarlos, o durante el mismo, no hay control, añadir: teofilina retardada, antagonista de los receptores de los leucotrienos, anticolinérgicos o esteroides orales. La combinación más eficaz es imprevisible y dependerá de cada paciente. Prever tratamiento para la osteoporosis. Considerar tratamiento con omalizumab si cumple indicaciones para ello.
- Si no hubiera respuesta a los corticoides orales deben investigarse varias posibilidades:
  - Farmacocinética alterada: existen trastornos digestivos que condicionan una absorción incompleta; hay problemas enzimáticos que impiden el paso de prednisona a predniso-

lona (forma activa) o algún otro fármaco concomitante induce el citocromo P450, con lo cual, hay un metabolismo incrementado de los glucocorticoides.

- Resistencia: en pacientes con FEV1 menor del 70% del teórico y respuesta broncodilatadores, si tras un ciclo de 40 mg/día de prednisona o prednisolona en dos tomas diarias y de dos semanas de duración no hay respuesta, puede duplicarse la dosis otras dos semanas. Si no existe respuesta tampoco, nos encontramos ante una auténtica resistencia a los glucocorticoides. En caso de que tras esta segunda dosis haya sólo una respuesta parcial, nos encontramos una respuesta alterada, pero no ausente. Cualquier tipo de respuesta conlleva una bajada de la dosis hasta conseguir la mínima eficaz en toma única matutina, preferiblemente de prednisona.
- No hay estudios suficientes como para recomendar tratamientos con intención de disminuir la dosis de glucocorticoides orales (ciclosporina, metotrexato, sales de oro, colchicina, cloroquina, dapsona...).
- Planear un seguimiento estrecho, personalizado, con planes de actuación escritos y manejo práctico basado en picos de flujo o síntomas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2007. <http://www.ginasthma.com>.
2. Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
3. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. New Developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1-S53.
4. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax 2004; 59: 16-20.
5. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 410-8.
6. 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: 1368-73.
7. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344: 219-24.
8. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129: 246-56.
9. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chevinsky P, Pujet JC, Peszek I et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-8.
10. 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](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm).
11. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med 1999; 107: 363-70.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 59-65.
13. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999; 115: 1265-70.
14. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1647-52.
15. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. Chest 2002; 122: 2217-23.
16. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. BMJ 2003; 326 (7399): 1115.
17. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. Respirology 2004; 9: 528-34.
18. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized Comparison of Strategies for Reducing Treatment in Mild Persistent Asthma. N Engl J Med 2007; 356: 2027-39.

19. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, de Diego Damiá A, García-Cosío Piqueras F et al. Normativa del asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 513-23.
20. 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.
21. 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: 1198-208.
22. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 7-13.
23. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E et al. 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.
24. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-31.
25. 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.).
26. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434-40.

