



## Control del asma. Posibles “piedras en el camino”

Ana Kersul<sup>a</sup>, Santi Balmes<sup>b</sup>, Nuria Rodríguez<sup>c</sup>, Alfons Torrego<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Asma  
Control  
Difícil

Con las pautas terapéuticas actuales, la mayoría de pacientes con asma debería alcanzar un buen control de la enfermedad. Sin embargo, aunque si bien los ingresos y la mortalidad por asma han disminuido, los resultados relativos al nivel de control y calidad de vida están lejos de la situación óptima que sería esperable de acuerdo a la eficacia potencial de los tratamientos. Esta discrepancia puede deberse a diferentes factores y es compleja de analizar. Un mal control del asma puede estar causado por motivos tan diversos como que el paciente no haya entendido como tomar la medicación, u otros como que padezca una comorbilidad no tratada que empeore el asma o bien que sufra una forma de asma grave insensible a los glucocorticoides. En el artículo se repasan circunstancias en las que el mal control del asma sucede por razones atribuibles a aspectos humanos, los cuales pueden ser debidos al propio paciente e independientes a la propia enfermedad, o bien a un déficit en la actuación de los profesionales de la salud en aspectos específicos y circunstancias vinculadas al asma. Además, también se analiza un pequeño pero importante grupo de pacientes con asma en los que la enfermedad en sí misma es grave y refractaria a los tratamientos habituales.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Asthma control. Possible obstacles along the way

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Asthma  
Control  
Difficult

With current therapeutic regimens, asthma should be well controlled in most patients. However, although asthma-related hospital admissions and mortality have decreased, the potential efficacy of treatments is not translating into optimal asthma control and quality of life. This discrepancy may be due to several factors and is complex to analyze. Poor asthma control can be caused by diverse reasons such as the patient's failure to understand how to take the medication, the presence of an untreated, underlying comorbid condition that aggravates the asthma, and the possibility that the patient has a severe form of glucocorticosteroid-insensitive asthma.

The present article reviews the situations in which poor asthma control occurs for human-related reasons. These situations can be due to patients themselves and be independent of the disease or can be due to inadequate intervention by health professionals in specific areas and circumstances linked to asthma. A small but important group of patients with asthma is also analyzed; in this group, the asthma *per se* is severe and is refractory to routine treatments.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El asma es una enfermedad que no se puede curar, por lo que el mejor resultado que se puede obtener de las intervenciones terapéuticas que se realicen es alcanzar y mantener el denominado “control

de la enfermedad”, todo ello con la mínima cantidad de medicación necesaria y sin efectos secundarios. El control incluye una estrategia basada en dar el tratamiento óptimo, ajustado en función de las necesidades de cada paciente, para conseguir evitar los síntomas por asma, usar la medicación de rescate lo menos posible, mantener una capacidad de ejercicio normal, no padecer restricciones en la calidad de vida, y tener una función pulmonar lo mas cercana a la normalidad posible. Además, también forman parte del correcto control la supervisión y educación del paciente con asma, así como la valora-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorrego@santpau.cat (A. Torrego).

ción del riesgo futuro mediante la prevención de agudizaciones, la minimización de la pérdida de función pulmonar y la ausencia de efectos adversos atribuibles a la medicación.

Las normativas nacionales ([www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)) e internacionales ([www.ginasthama.com](http://www.ginasthama.com)) sobre manejo del asma aconsejan ajustar el tratamiento según diferentes escalones terapéuticos que rebajan o intensifican la medicación de acuerdo al nivel de control que los pacientes presentan. Para evaluar el control nos debemos basar en el interrogatorio clínico y la medición de la función pulmonar. Además existen herramientas auxiliares más o menos objetivas (cuestionarios validados, marcadores de inflamación, etc.) que pueden ayudar a los profesionales en la determinación del nivel de control.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que, si se aplican las normativas de manejo del asma de forma correcta y precisa, los tratamientos actuales permiten alcanzar un buen control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con asma<sup>12</sup>. Sin embargo, estudios epidemiológicos diseñados para examinar los problemas que realmente presentan las personas con asma evidencian que, aunque los ingresos y la mortalidad por asma han ido disminuido en los países desarrollados<sup>3</sup>, los resultados relativos al nivel de control y calidad de vida están todavía lejos de una situación óptima en una elevada proporción de pacientes<sup>4,5</sup>.

La discrepancia entre los buenos resultados de los ensayos clínicos, el elevado beneficio potencial de los fármacos antiasmáticos y la deficitaria situación real de un alto porcentaje de la población asmática puede ser debida a diferentes factores y es compleja de analizar. El mal control del asma de una persona puede deberse a motivos muy diversos, algunos tan simples como que el paciente no haya entendido como tomar la medicación, u otros como que padezca una comorbilidad no tratada que empeore el asma o bien que sufra una forma de asma grave insensible a los glucocorticoides (GC).

El presente artículo repasa las circunstancias en las un mal control del asma puede suceder por razones atribuibles a aspectos humanos, los cuales pueden ser atribuibles al propio paciente e independientes a la propia enfermedad (que hemos denominado "el paciente difícil"), o bien a un déficit en la actuación de los profesionales de la salud en aspectos específicos y circunstancias concretas vinculadas al asma (que hemos calificado como "el médico difícil"). Además, también se analiza un pequeño pero importante grupo de pacientes con asma en los que la enfermedad en sí misma es particularmente grave y refractaria a los tratamientos habituales ("el asma difícil").

### El paciente difícil

El asma es una enfermedad crónica y compleja que requiere la participación activa del paciente para conseguir un buen control sintomático y disminuir el riesgo de complicaciones. Por lo tanto, cualquier interferencia en esta participación puede influir en la estabilidad del paciente. En ese sentido, son conocidos diversos aspectos relacionados a los pacientes e independientes a la enfermedad en sí misma que pueden influir de forma decisiva en la evolución de los pacientes. Un estudio retrospectivo publicado por Harrison et al recogió 311 muertes atribuidas a asma en el Reino Unido durante 15 años y analizó cuales eran los principales factores relacionados con el riesgo de morir por asma. Este trabajo mostró que la poca adhesión al tratamiento y el absentismo a las visitas estaban presentes en el 61% de los casos. Otros factores encontrados en este estudio fueron el tabaquismo (47%), la negación de la enfermedad (37%), el síndrome depresivo (20%) y el alcoholismo (20%). Como se deduce de los porcentajes, bastantes pacientes presentaban varios de estos factores a la vez<sup>6</sup>. Se puede extrapolar que la presencia de estos factores, y por lo tanto su detección y manejo puede condicionar de forma importante el pronóstico y la historia natural del asma.

Diversos estudios cifran entre 30-70% el porcentaje de pacientes con asma grave que presentan bajos niveles de cumplimiento al tra-

**Tabla 1**

Posibles razones de falta de adherencia al tratamiento\*

Considerar el tratamiento innecesario, inefectivo o peligroso
Falta de efecto inmediato después de tomar esteroides inhalados
Pobre comprensión del régimen de tratamiento
Pobre técnica inhalatoria
Dudas sobre la necesidad de tomar el tratamiento
Dificultades económicas para acceder a visitas médicas y fármacos
Factores demográficos tales como sexo y etnia
Olvido y estrés
Beneficio ilícito de síntomas persistentes

\* Adaptada de Graeme et al<sup>8</sup>.

tamiento. Por ejemplo, Robinson et al, utilizando la monitorización plasmática de prednisolona y cortisol, encontraron que la mitad de los pacientes con asma grave no cumplían correctamente el tratamiento y que el 10% de los pacientes presentaban asociada una comorbilidad psiquiátrica importante<sup>7</sup>. En la tabla 1 se recogen las potenciales razones que se han relacionado a pobre adhesión al tratamiento en el asma<sup>8</sup>.

Uno de los factores más importantes asociados a mal control del asma es el hábito de fumar. Un estudio que analizó 1.847 visitas a urgencias por exacerbaciones asmáticas encontró que el 35% de los pacientes agudizados eran fumadores activos<sup>9</sup>. El tabaquismo se ha relacionado a mayor gravedad, peor calidad de vida y peor respuesta al tratamiento en los pacientes con asma. Es de destacar que la prevalencia de tabaquismo entre asmáticos es semejante a la de la población general<sup>10,11</sup>. Es por tanto, necesario reforzar la educación e información antitabáquica.

Una de las alteraciones psicológicas asociadas a mal control del asma y riesgo de agudizaciones que mas ha llamado la atención los últimos años es la alexitimia. Se trata de un trastorno que consiste en dificultad para percibir y expresar sensaciones corporales y sentimientos. Su prevalencia oscila entre un 8-19% en la población general, pero puede ser mayor en algunos pacientes con enfermedades crónicas o en franjas de edad como la adolescencia<sup>12</sup>. Este trastorno ha sido descrito asociado pacientes con antecedentes de crisis asmáticas graves lo cual podría sugerir que su presencia incrementa el riesgo por asma<sup>13</sup>. Es razonable pensar que la detección de alexitimia, mediante cuestionarios psicológicos y su posterior abordaje, es importante para reducir el riesgo por asma, especialmente en aquellos pacientes que han sufrido crisis graves. Además, los pacientes con asma también pueden sufrir otras alteraciones psiquiátricas como ansiedad y depresión, que actúan como claros agravantes de la calidad de vida asociada al asma, por lo que la valoración psiquiátrica debe formar parte del protocolo de actuación ante un asma de control difícil<sup>14-17</sup>.

### El médico difícil

Bajo el concepto de "médico difícil" en este capítulo sobre asma se pretende tan sólo englobar una serie de circunstancias específicas sobre el cuidado de los pacientes asmáticos que vale la pena recordar con el fin de mejorar el conocimiento y aplicación de los tratamientos. No pretendemos entrar en aspectos relativos a la buena praxis médica en general, ni en todas las posibles fuentes de error evitable de los profesionales sanitarios.

La optimización del manejo del asma comienza con haber establecido un diagnóstico apropiado. El primer planteamiento que debe hacerse es el médico cuando evalúa un caso de asma de control difícil es si se trata de un "verdadero" control difícil. Esta cuestión no siempre es fácil de responder, en muchos casos nos encontramos con pacientes que han recibido tratamientos inadecuados, con el consiguiente costo en cuanto a calidad de vida y consumo de recursos sanitarios y económicos. Debemos tener en cuenta el diagnóstico de sospecha se basa en datos clínicos relatados por el paciente y existen

múltiples patologías que pueden compartir síntomas equiparables a los causados por asma (tos, disnea, etc.). En los casos con pobre respuesta terapéutica es imprescindible iniciar un protocolo diagnóstico con el fin de confirmar el diagnóstico y evidenciar qué factores pueden influir en la evolución desfavorable del caso. Partiendo de la historia clínica, incluyendo patrones de síntomas más o menos característicos y el examen físico, se realiza un diagnóstico de sospecha idealmente que debe confirmarse con pruebas de función pulmonar, medición de la reactividad de las vías respiratorias, y eventualmente, marcadores de inflamación y otras exploraciones de comorbilidades como la atopia, la rinitis, el reflujo gastroesofágico, cardiopatías, etc. Es importante recordar la necesidad de hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con clínica similar, realizando las pruebas pertinentes según la orientación diagnóstica.

El estudio Global sobre Asma para Médicos y Pacientes (GAPP, Global Asthma Physician and Patient) ha identificado áreas de mejora del manejo de la enfermedad que incluye la comunicación entre el médico y el paciente<sup>18</sup>. Este estudio, que incluyó 16 países y más de 5.000 sujetos (pacientes y médicos), reveló que existe una relación directa entre el cumplimiento terapéutico y la comunicación entre en el médico y el paciente<sup>19</sup>. En patologías crónicas como el asma, donde existen déficits en el cumplimiento del tratamiento, los profesionales debemos buscar una relación de participación mutua. Un aspecto fundamental de la relación médico-paciente lo constituyen las vías de comunicación. Estas vías de comunicación, tanto verbales como no verbales (gestos, expresiones, etc.) contribuyen decisivamente en la relación médico paciente. Una vez que se establece una buena comunicación, debe programarse un plan educativo para el paciente asmático, siendo un factor decisivo para asegurar la satisfacción y con ello mayor eficacia del tratamiento. La tabla 2 recoge las principales informaciones y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma.

Los programas educativos para pacientes con asma deben contemplar la elaboración de planes de acción, adaptados a cada individuo en función de la gravedad y el control de su enfermedad, indicando cual es el tratamiento de base y qué medidas debe de adoptar ante un empeoramiento, identificando signos de exacerbación e instaurando lo antes posibles las medidas oportunas para su remisión. Esta educación ha de ser un proceso continuo que debe ser reevaluado en cada visita, por lo que es imprescindible que sea consensuada y consistente entre todo el equipo. Es importante seguir las normativas disponibles pero también tener cierta capacidad de adaptación a las circunstancias de cada lugar y paciente, por ejemplo, no puede plantearse de la misma forma los objetivos del tratamiento del asma en un deportista habitual, que en una persona de edad avanzada con vida sedentaria.

Uno de los aspectos que el médico debe poder identificar es el grado de cumplimiento terapéutico. La adhesión que el paciente tenga al tratamiento prescrito depende de diversos factores como: conocimiento sobre el fármaco, número de medicamentos administrados, formas farmacéuticas e intervalo terapéutico. Afortunadamente, la farmacopea antiasmática actual ofrece diversas alternativas terapéu-

ticas y dispositivos de inhalación eficaces para los pacientes con asma. Sin embargo, no es infrecuente que esto sea fuente de confusión debido a la falta de conocimiento sobre el uso correcto de algunos de estos productos por parte de los propios profesionales, y por lo tanto, de un claro aumento del riesgo de fracaso terapéutico. Las principales normativas disponibles sobre manejo del asma ([www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com); [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)) insisten en la gran importancia de transmitir instrucciones claras a pacientes y familias sobre la técnica de inhalación y que esta información debe ser reforzada en cada visita. Otro aspecto que estas normativas tratan y que no siempre es bien aplicado por los profesionales hace referencia a la distinción entre gravedad y control en el asma. Aunque ambos conceptos están relacionados, deben poderse diferenciar ya que el control responde realmente a un objetivo terapéutico mientras que la gravedad responde a las características clínicas, funcionales y biológicas de la patología, y por lo tanto debe establecerse idealmente antes de iniciar un tratamiento de mantenimiento.

Existen diferencias individuales importantes entre los asmáticos a la hora de percibir la disnea<sup>20</sup>. La mayoría de investigaciones han demostrado que es posible identificar al menos dos formas anómalas de percibir la disnea con respecto al grado de obstrucción bronquial: percepción escasa o hipopercepción, y percepción exagerada o hiperpercepción<sup>21</sup>. Sin embargo, la manera de percibir la disnea en determinados asmáticos en su situación basal, no siempre predice de manera superponible la manera de percibir su disnea en fases agudas. Estas diferencias deben ser captadas por el profesional para interpretar la información clínica de la mejor forma posible. La posible presencia de alexitimia, ya descrita en el apartado anterior, es un factor que el médico debe evaluar, especialmente en pacientes con mayor recurrencia y gravedad de las exacerbaciones.

En este sentido, se entiende que cada vez adquieran más importancia el uso de cuestionarios y métodos que permitan tener una idea objetiva y más aproximada a la realidad respecto al nivel de control alcanzado por los pacientes. No se debe olvidar la importancia la espirometría forzada. El grado de obstrucción medido por el FEV<sub>1</sub> aporta precisión en la medición del nivel de control y del riesgo de exacerbación en niños y adultos, y debe formar parte de la evaluación rutinaria de un paciente con asma<sup>22</sup>. Además, disponemos de herramientas específicas validadas y adaptadas al español para medir la calidad de vida y situación de los pacientes con asma. Uno de los más usados actualmente es el "Test de Control de Asma", que consiste en 5 preguntas simples puntuables del 1 al 5, una suma inferior a 19 es indicativa de asma mal controlada, con unos valores de sensibilidad y especificidad alrededor del 70%<sup>23,24</sup>. El uso rutinario de otras mediciones como los marcadores indirectos de inflamación (FeNO, celularidad en esputo, análisis del condensado exhalado, etc.) todavía no es posible en la mayoría de unidades médicas que tratan pacientes con asma y además va acompañado de aspectos controvertidos respecto a su utilidad, por lo que actualmente, es un grupo de herramientas restringido a la investigación o a unidades especializadas, como ayuda para el seguimiento y/o diagnóstico de algunos grupos de pacientes (especialmente graves o complejos).

En un estudio español publicado por Plaza et al, se ha constatado que, aunque la mayoría de profesionales sanitarios españoles dedicados al asma conoce la existencia de normativas de manejo, el cumplimiento de las mismas y la utilización de parámetros objetivos todavía es bajo<sup>25</sup>. Estos resultados refuerzan la importancia de realizar programas docentes y de formación para difundir la importancia de las normativas en el grupo de médicos menos cumplidores y "más difíciles"

### El asma difícil

La SEPAR define asma de control difícil (ACD) como "aqueel insuficientemente controlado a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico"<sup>26</sup>. Sólo la mitad de los

**Tabla 2**  
Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma

- Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo aunque no tenga molestias
- Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción
- Diferenciar los fármacos "controladores" de la inflamación, de los "aliviadores" de la obstrucción
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes
- Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF)
- Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida del control)
- Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación

pacientes con sospecha inicial de ACD confirman el diagnóstico<sup>7</sup>, en el resto el diagnóstico de asma no era correcto, o bien el paciente tiene otras enfermedades, factores agravantes o no cumplen el tratamiento. La *American Thoracic Society* (ATS), establece el diagnóstico de ACD cuando coexisten dos criterios mayores, o bien uno mayor y dos menores<sup>27</sup>. Los criterios mayores son: uso de GC orales continuos o durante más de 6 meses en el último año; y empleo continuo de GC inhalados a dosis elevadas o dosis medias junto a otro fármaco antiastmático, habitualmente un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción prolongada. Los criterios menores son: necesidad diaria de un  $\beta_2$ -adrenérgico (de acción corta) de rescate;  $FEV_1 < 80\%$  del teórico, o variabilidad del FEM  $> 20\%$ ; haber acudido una o más veces a urgencias en el año previo; haber necesitado tres o más ciclos de GC orales en el año previo; haber presentado un episodio de asma de riesgo vital previo y presentar rápido deterioro de la función pulmonar.

Se estima la prevalencia de ACD entre el 5-10% del total de asmáticos, a pesar de esta frecuencia es el grupo con mayor morbimortalidad y representa más del 50% del consumo de recursos de los pacientes con asma<sup>28-30</sup>. Los factores causantes de la resistencia al tratamiento no son bien conocidos. Se han descrito diferentes factores genéticos involucrados en la predisposición a desarrollar asma grave. Así por ejemplo, se han localizado mutaciones en los genes que codifican la IL-4, TGF- $\beta_1$ , o la metaloproteinasa ADAM-33, así como niveles de IgE elevados<sup>31-34</sup>. Otros factores externos implicados son la exposición continua a alérgenos, el tabaquismo, infecciones como micoplasma y clamidias, el sexo femenino y la obesidad<sup>35-38</sup>. En un estudio mediante biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar de pacientes con asma grave que recibían tratamiento con altas dosis de esteroides, Wenzel et al diferenciaron dos patrones en función de la presencia o ausencia de eosinófilos identificando dos tipos de pacientes dentro del grupo de ACD<sup>39</sup>. Aunque la mayoría de casos de asma grave corticorresistente se asocian a un incremento de neutrófilos, la presencia de éstos es de significación incierta, ya que también podría reflejar la acción del tratamiento corticoideo por inhibición de la apoptosis de estas células. Por otro lado, la presencia de un número elevado de eosinófilos, aunque en ese estudio se asocia a mayor número de exacerbaciones graves, predeciría una buena respuesta al tratamiento con GC<sup>40</sup>.

Existen algunas formas clínicas, con características especiales que suelen presentarse como ACD, son el asma corticodependiente y corticorresistente, la triada de Widal (o ASA) y el asma inestable o *brittle asthma*.

- Asma corticorresistente: situación en la que  $FEV_1$  matutino prebroncodilatador no mejora más de un 15% después de 2 semanas de tratamiento con 40 mg de prednisolona al día. Su prevalencia es de 1-10/ 10.000 asmáticos. Los GC se unen a un receptor citoplasmático y se trasloca al núcleo celular donde interacciona con complejos de factores activadores de la transcripción inflamatoria (STAT, AP-1, NF-kB) que están acetilando las histonas nucleares para permitir se despliegue y que la RNA polimerasa acceda al ADN para comenzar la transcripción de genes inflamatorios. Los GC inhiben esta activación y reclutan histonas deacetilasas que aumentan el repliegue del ADN y por tanto no permiten la transcripción de genes inflamatorios<sup>41</sup>. Se han propuesto múltiples mecanismos patogénicos de corticorresistencia entre los que destacan: 1) disminución en la afinidad del receptor específico de por el GC; 2) disminución del número de receptores activados dentro del núcleo; 3) disminución de los efectos inhibitorios de los GCs sobre la activación del factor AP-1 y la expresión de citocinas; 4) incapacidad de producir acetilación de histonas tras la translocación nuclear del receptor glucocorticoideo<sup>42</sup>.
- Asma corticodependiente: falta de mejoría del  $FEV_1$  tras tratamiento de dos semanas con 40 mg prednisolona, pero a diferencia de la corticorresistencia, presentan un rápido deterioro al suspender el tratamiento. Se considera una parte del espectro de la resistencia a

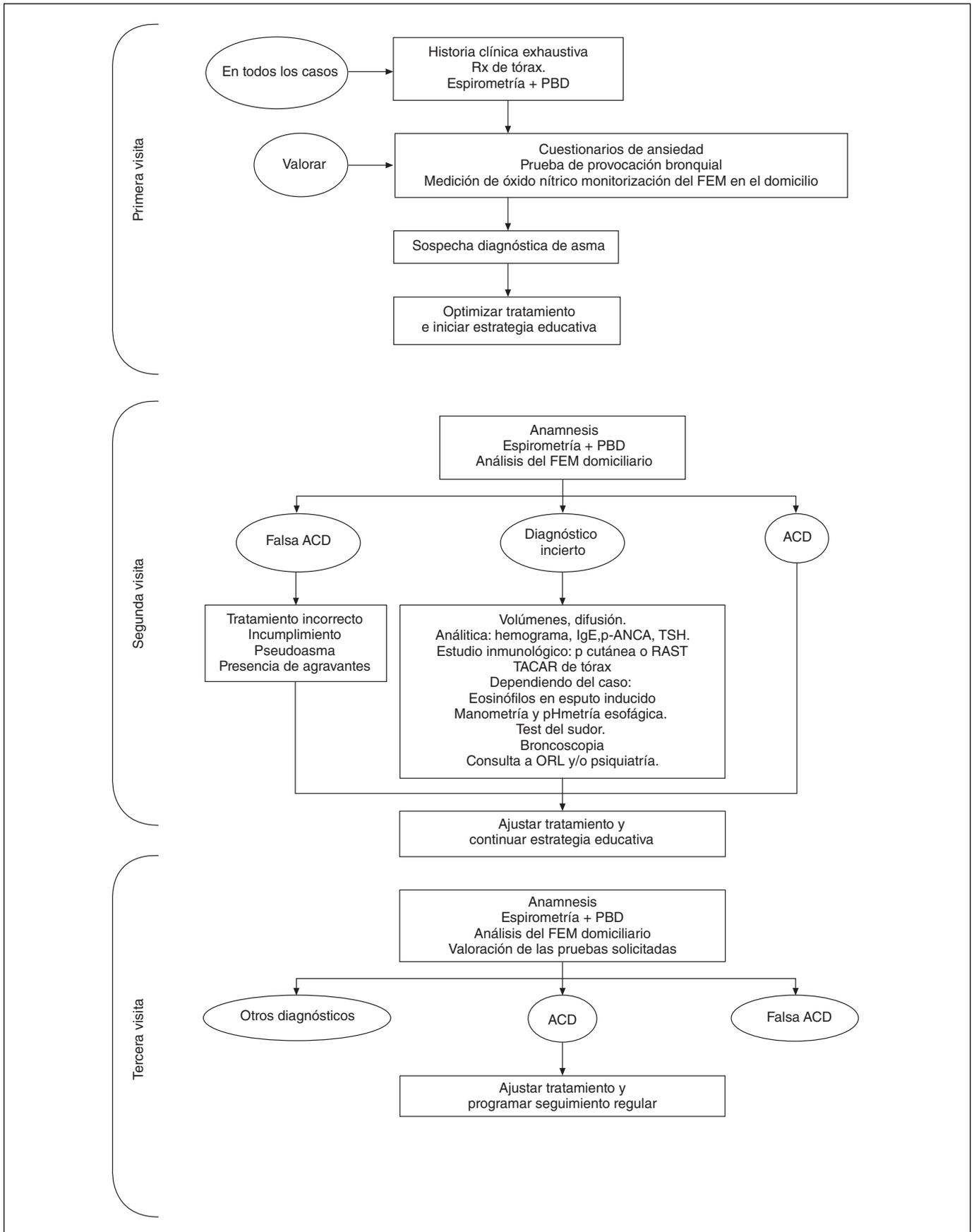
corticoides, pero esta resistencia puede vencerse con dosis mayores de GC. Estos pacientes precisan dosis altas de GC orales e inhalados para mantener un aceptable control sintomático y en consecuencia, mayor riesgo de efectos secundarios.

- Asma inestable: es poco frecuente (0,05%), se han descrito dos formas: 1) tipo I: cursa con un ritmo caótico, con variaciones diarias del  $FEV_1$  superiores al 40%, durante más del 50% del tiempo en un periodo de al menos 150 días, a pesar de tratamiento con dosis altas de GC inhalados. Los factores desencadenantes no suelen ser identificados. Los pacientes precisan gran cantidad de medicación a altas dosis y muchos de ellos presentan problemas psicológicos y pueden tener problemas de adherencia al tratamiento; 2) tipo II: cursa con esporádicas y súbitas exacerbaciones que se instauran en menos de tres horas, con caídas importantes del  $FEV_1$ , en el contexto de un asma bien controlado y una función pulmonar normal. Se ha relacionado con problemas en la percepción de la gravedad del asma en estos pacientes<sup>43</sup>.
- Triada Widal (o triada ASA): es la asociación de asma bronquial, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y poliposis nasal. La prevalencia estimada es del 2,4 al 4,3% entre asmáticos. El 80% de los pacientes son corticodependientes y presentan mal control de la enfermedad. En estos casos es fundamental el tratamiento de la patología nasal para el control del asma.

Ante la sospecha de ACD es recomendable seguir un algoritmo diagnóstico con la finalidad de confirmar o excluir el diagnóstico, así como investigar posibles factores agravantes de la enfermedad (figura 1). Debido a la alta morbi-mortalidad y el gran consumo de recursos sanitarios que ocasiona, el ACD debe ser bien identificado y a ser posible, remitido a centros especializados, con experiencia en el manejo de este grupo de pacientes. Es recomendable que todos los pacientes con ACD tengan un plan de acción por escrito individual y se debe realizar un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir los mejores resultados y posteriormente espaciarlos. El tratamiento farmacológico del paciente con ACD debe ser intenso desde el inicio, incluyendo dos o tres fármacos a dosis altas (GC inhalados, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada, antileucotrienes), e incluso GC orales (por ejemplo, 40 mg de prednisolona durante 15 días) con el objetivo de conseguir el control o la mejor respuesta posible. Una vez alcanzado un aceptable nivel de control es posible iniciar una estrategia de reducción de fármacos. Aunque no hay pautas claras para la elección de segundos fármacos, reconocer el fenotipo del enfermo puede aportar ventajas. Por ejemplo, asma asociada a atopía y altos niveles de IgE, podría beneficiarse del tratamiento con omalizumab. Por otra parte, en el asma asociada a poliposis nasal e intolerancia a aspirina pueden ser especialmente útiles los antileucotrienes. Es importante valorar la respuesta, no sólo en términos del beneficio obtenido, sino también en su ausencia, para no causar efectos adversos innecesarios. Asimismo, en algunos pacientes con asma grave, las expectativas deben ser realistas y procurar alcanzar un nivel de control "aceptable" que permita mantener un buen equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento.

## Resumen

Ante un paciente con asma de control difícil se debe seguir un protocolo que incluya en primer lugar la confirmación del diagnóstico así como investigar aspectos fundamentales como la realización correcta del tratamiento. También hay que preguntarse si el paciente presenta condicionantes externos (tabaquismo, exposición alérgica, etc.), comorbilidades (rinitis, reflujo esofágico, alexitimia, depresión, etc.) que actúan como factores agravantes del asma. Aplicar las normativas y tratamientos disponibles de forma precisa y combinada con programas individualizados es una buena forma de aumentar las probabilidades de éxito. Finalmente, existe un grupo de pacientes de verdadero control difícil por una mayor gravedad o resistencia a los



**Figura 1.** Protocolo de actuación por visitas (adaptado de López-Viña et al<sup>26</sup>; y www.gemasma.com). ACD: asma de control difícil; PBD: prueba broncodilatadora; Rx: radiografía; FEM: flujo espiratorio máximo; IgE: inmunoglobulina E, p-ANCA : anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos perinucleares; TSH: hormona tiroestimulante; RAST: prueba de radioalergoabsorbencia; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; ORL: otorrinolaringología.

tratamientos. En estos pacientes se debe cumplir un estricto protocolo de actuación y contemplar diversas opciones terapéuticas, teniendo siempre en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo a padecer efectos secundarios. Tal y como transmite a sus residentes el Dr. César Picado, del Hospital Clínico de Barcelona, "cuando a un asma difícil se le suman un paciente difícil y un médico difícil, el resultado es un problema realmente grave"

## Agradecimientos

Queremos dar las gracias a los Dres Borja G. Cosío, Pere Casan y Teresa Bazús por su ayuda y supervisión en la preparación del texto y de las presentaciones del II Foro de Neumólogos en Formación en el 45º Congreso SEPAR (A Coruña, 25-28 junio de 2010).

## Bibliografía

- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can Guideline-Define Asthma Control Be Achieved?. The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 936-44.
- Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, Jenkins C, Humbert M, Buhl R, Harrison T, Quirce S, O'Byrne PM. Overall asthma control: the relationship between current and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-8.
- Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007; 62: 85-90.
- Rabe K, Vermeire P, Soriano J, Maier W. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16: 802-7.
- Chapman K.R, Boulet L.P, Rea R.M. and Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320-5.
- Harrison B, Stephenson P, Mohan G, Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Primary Care Resp J* 2005; 14: 303-13.
- Robinson D, Campbell D, Durham S, Pfeffer J, Barnes P, Chung K. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478-83.
- Graeme C, Graham J, Heaney G. Difficult to treat asthma in adults. *BMJ* 2009;338:b494.
- Silverman R, Boudreax E, Woodruff P, Clark S, Carlos A, Camargo Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 Emergency Departments. *Chest* 2003; 132: 1472-9.
- Bellido J. Asma y tabaco: una unión inconveniente *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 340-5.
- Sippel J, Pedula K, Vollmer W, Buist A, Osborne M. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999; 115: 691-6.
- Sivak R, Wiater A. Teoría y clínica de la alexitimia. *Paidós SAICF*, 1997; pp. 17-33.
- Serrano J, Plaza V, Sureda B, De Pablo J, Picado C, Bardagi S, Lamela J. and Sanchis J. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 296-302.
- Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999; 23: 217-33.
- Lavoie K, Bacon S, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What Is Worse for Asthma Control and Quality of Life: Depressive Disorders, Anxiety Disorders, or Both? *Chest* 2006;130: 1039-47.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma *Eur Respir J* 2009; 33: 897-906.
- 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.
- Global asthma physician and patient (GAPP) survey [www.gappsurvey.org](http://www.gappsurvey.org). 2006.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
- Boulet LP, Leblanc P, Trucotte H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest*. 1994; 105: 1430-3.
- Martínez-Moragón E, Perpiña M, de Diego A y Martínez-Francés ME. Agreement in Asthmatics' Perception of Dyspnea During Acute and Chronic Obstruction. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41(7): 371-5.
- Funlbrigg AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 61-7.
- 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 test. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 59-65.
- Vega JM, Badia X, Badiola C, López Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Covalair investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma control test (ACT). *J Asthma* 2007; 44:867-72.
- Plaza V, Bolívar I, Giner J, Llauger MA, López-Viña A, Quintano JA, Sanchis J, Torrejón M, Villa JR. Opinión, conocimiento y grado de seguimiento referidos por los profesionales españoles de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Proyecto GEMA-TEST. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 245-51.
- Lopez-Vina A, Agüero-Balbin R, Aller-Alvarez JL et al. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. *Arch.Bronconeumol.* 2005; 41: 513-23.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J.Respir.Crit Care Med.* 2000; 162: 2341-51.
- Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 116-23.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur.Respir.J.* 1998; 12: 1209-18.
- Martínez-Moragón E, Serra-Batelles J, De Diego A et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch.Bronconeumol.* 2009; 45: 481-6.
- Sandford AJ, Chagani T, Zhu S et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2000; 106: 135-40.
- Rosa-Rosa L, Zimmermann N, Bernstein JA, Rothenberg ME, Khurana Hershey GK. The R576 IL-4 receptor alpha allele correlates with asthma severity. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1008-14.
- Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. TGFbeta1 allele association with asthma severity. *Hum.Genet.* 2001; 109: 623-7.
- Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin.Exp.Allergy* 2004; 34: 757-60.
- Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma.* *Eur.Respir.J.* 2000; 15: 470-7.
- Kraft M, Cassell GH, Henson JE et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J.Respir.Crit Care Med.* 1998; 158: 998-1001.
- Ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwiderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2001; 107: 449-54.
- 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.
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J.Respir.Crit Care Med.* 1999; 160: 1001-8.
- Ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J. Respir.Crit Care Med.* 2004; 170: 601-5.
- Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008; 134: 394-401.
- Cosio BG, Torrego A, Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticoids. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41: 34-41.
- Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-21