

Asma. Tratamiento basal. Asma grave no controlada

L.M. Entrenas Costa, M. Entrenas Castillo, S. Martín Bote, A.M. Palomares Muriana

ASMA. TRATAMIENTO BASAL

El tratamiento del asma debe iniciarse ante la mera sospecha clínica^(1,2), aunque lo deseable es llegar a un diagnóstico lo más cierto posible. Como indica la Guía Española para el Manejo del Asma⁽²⁾ (GEMA), una buena respuesta a la medicación instaurada es la confirmación del diagnóstico porque, en caso contrario, este debería replantearse.

A lo largo del 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 grave no controlada.

Arsenal terapéutico

La medicación se clasifica, 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 solo cuando se necesiten por síntomas.

1. Medicación controladora

1.1. Glucocorticoides inhalados (GCI)

Constituyen el antiinflamatorio de elección en cualquiera de los niveles de tratamiento para controlar los síntomas y disminuir las exacerbaciones porque inhiben la transcripción genética de numerosos mediadores de la inflamación al fijarse en el receptor glucocorticoideo del citoplasma de las células diana⁽³⁾.

En la tabla 1, se resumen los principios activos comercializados en nuestro país, así como su nivel de dosis (leve, moderada o alta) para cada uno de ellos. Su potencia y biodisponibilidad suelen variar con cada preparado y dependen de diferentes factores, como el dispositivo inhalador empleado. Debe tenerse siempre presente que su curva dosis-respuesta tiende a aplanarse a medida que se sube la dosis, por lo que la mayoría de los efectos terapéuticos se logra a dosis relativamente bajas (equivalentes a 400 µg/día de budesónida)⁽⁴⁾. Aumentar la dosis no suele asociarse con mayor beneficio terapéutico y sí con mayores efectos secundarios, aunque hay importantes variaciones individuales⁽⁵⁾ (posiblemente también por la mala adherencia) por lo que en algunos individuos pueden ser necesarias dosis mayores, especialmente en fumadores. No obstante, en adultos, si no consiguen el control, suele ser preferible añadir un segundo fármaco controlador que incrementar la dosis.

Efectos secundarios más significativos: candidiasis oro-faríngea y disfonía 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. Los efectos sistémicos son escasos⁽³⁾.

1.2. Agonistas beta-2 inhalados de acción prolongada (LABA)

Estimulan el receptor beta-2, provocando relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el

TABLA 1. Dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados en el adulto.			
	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Beclometasona	200-500	> 500-1000	> 1000
Budesónida	200-400	> 400-800	> 800
Fluticasona (P)	100-250	251-500	> 500
Fluticasona (F)	—	92	184

P: propionato. F: Furoato. Basada en las referencias 1 y 2.

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 GCI^(1,2) y no deben emplearse nunca como monoterapia. Cuando se añaden, mejoran los síntomas diurnos y nocturnos, así como la función pulmonar y descienden las necesidades de medicación de rescate y las exacerbaciones⁽⁶⁾.

Principios activos: salmeterol, formoterol y vilanterol. El primero tiene un inicio de acción lento, detectándose efecto broncodilatador significativo a los 10-20 minutos de su administración. *In vitro*, formoterol presenta mayor rapidez de inicio que vilanterol, aunque ambos lo hacen a los pocos minutos de su administración, adquiriendo el efecto máximo entre 30 y 60 minutos después. El vilanterol entra dentro de una nueva categoría de fármacos de acción ultra-larga ya que permite que se administre solo cada 24 horas.

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

1.3. Asociaciones de GCI-LABA

La combinación a dosis fija en un único dispositivo inhalatorio de un GCI y un LABA es tan efectiva como dar cada uno por separado⁽⁷⁾. Además, podría incrementar el cumplimiento. En el momento actual, se dispone de fluticasona (propionato)-salmeterol (disponible en cartucho presurizado –MDI– y polvo seco –DPI–), budesónida-formoterol (disponible en DPI), beclometasona ultrafina-formoterol (disponible en MDI y DPI), fluticasona (furoato)-vilanterol (disponible en DPI) y fluticasona (propionato)-formoterol (disponible en MDI). Todas ellas en diferentes dosificaciones.

Si la combinación contiene formoterol, independientemente del GCI que lleve (aunque se recomienda

que sea a dosis baja), puede utilizarse como rescate, según indica la nueva edición de la GEMA⁽²⁾, ya que al inicio rápido de la acción broncodilatadora de formoterol, se añaden los efectos no genómicos de los GCI⁽⁸⁾, entre los que se encuentra la broncodilatación.

1.4. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT)

Bloquean el receptor de los cisteinil-leucotrienos inhibiendo su acción y logrando efecto broncodilatador y antiinflamatorio. Disponemos de dos principios activos: montelukast y zafirlukast, administrados ambos por vía oral.

Se encuentran posicionados en todos los escalones de tratamiento⁽²⁾. Su indicación es como uso alternativo en pacientes que presentan efectos secundarios significativos, o no desean tomar glucocorticoides inhalados o tiene una técnica inhalatoria muy deficiente. En el tratamiento a largo plazo son inferiores a los glucocorticoides inhalados.

1.5. Glucocorticoides sistémicos (GCS)

Su mecanismo de acción es similar al de los GCI, aunque por vía sistémica pueden alcanzar un número mayor de dianas terapéuticas. Su papel como medicación de control, administrados por vía oral a diario, debe quedar restringido por los importantes efectos secundarios y una vez agotadas otras posibilidades de medicación.

Existen estudios, aunque con un bajo nivel de evidencia, sobre el uso de triamcinolona por vía intramuscular en forma de preparados de depósito, mostrando que, en comparación con la vía oral, proporciona mayor reducción de las exacerbaciones, mejora de la función pulmonar y menos efectos secundarios. Aunque esta opción figura ya en la GEMA², posiblemente haya que esperar futuras publicaciones que ubiquen mejor esta opción terapéutica.

1.6. Teofilinas

Solo están recomendados los preparados de liberación sostenida, que tienen efecto broncodilatador menor que los agonistas beta-2 de acción prolongada, y siempre como una de las opciones a añadir en los escalones 5 y 6⁽²⁾.

1.7. Omalizumab

El bloqueo de la IgE libre mediante un anticuerpo monoclonal ha demostrado que reduce las exacerbaciones, los síntomas y la necesidad de GCS. Está indicado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 6 años, con un asma grave no controlada de etiología alérgica, que presentan una sensibilización a alérgenos perennes, tienen exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida, a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento ajustado a su nivel de gravedad⁽⁹⁾.

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

1.8. Anticolinérgicos (tiotropio)

En pacientes no controlados con la combinación GCH-LABA que presenten obstrucción en la espirometría (FEV_1/FVC posbroncodilatador $\leq 70\%$), la adición de tiotropio como tratamiento de mantenimiento mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones⁽¹⁰⁾. GINA 2015 da un paso más al indicar que debe emplearse con dispositivo Respimat® en pacientes mayores de 18 años y con historia de exacerbación⁽¹⁾. Esta indicación de uso en asma por ahora solo la posee tiotropio.

1.9. Macrólidos

Existe un estudio que ha demostrado una reducción en las exacerbaciones del asma grave no controlada cuando se añade azitromicina en régimen de administración prolongado¹¹, aunque son precisos más datos para definir correctamente sus indicaciones.

1.10. Inmunomoduladores

No hay estudios suficientes como para recomendar tratamientos con intención de disminuir la dosis de GCS (ciclosporina, metotrexato, sales de oro, colchicina, cloroquina, dapsona, ...) porque el escaso beneficio se logra a cambio de importantes efectos secundarios¹².

1.11. Termoplastia

Consiste en reducir la fibra muscular lisa bronquial mediante el calor generado por la aplicación de radiofrecuencia endobronquial. En pacientes con asma moderada y grave, consigue una mejoría significativa y mantenida en el tiempo de la calidad de vida, del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones, aunque aún está por definir el candidato ideal que se beneficie de esta técnica que debe ser efectuada por endoscopistas entrenados y en centros con experiencia en el manejo del asma grave no controlada.

2. Medicación de rescate

2.1. 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 disminuir las exacerbaciones y, administrados 10-15 minutos antes del esfuerzo, para la prevención de síntomas desencadenados por el ejercicio. Deben prescribirse a demanda y nunca 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 GCI. Los efectos secundarios que presentan son similares a los descritos para los LABA.

2.2. Anticolinérgicos

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

Preparados: bromuro de ipratropio, exclusivamente por vía inhalatoria.

Solo se recomiendan en los casos de intolerancia a los agonistas beta dos de acción rápida¹.

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

Tratamiento escalonado

Hay dos situaciones clínicas: tratamiento inicial o modificación de un tratamiento ya puesto.

TABLA 2. Clasificación del asma en función de la gravedad.				
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (< 2 veces/semana)	Más de 2 veces/semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de rescate	No (< 2 veces/semana)	Más de 2 veces/semana, pero no diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de 1 vez a la semana	Frecuentes
Limitación actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	< 60%
Agudizaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

El paciente debe ser clasificado en el escalón más grave del que al menos cumpla un ítem. Basada en las referencias 1 y 2.

TABLA 3. Escalón de inicio del tratamiento según el nivel de gravedad.				
Gravedad →	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Escalón de inicio →	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

Cada nivel de gravedad debe comenzar el tratamiento en su escalón terapéutico correspondiente. Basada en la referencia 2.

1. Tratamiento inicial

Para iniciar tratamiento, el primer paso es establecer el nivel de gravedad. Para ello, se emplea la tabla 2, clasificando al paciente en la situación más grave de la que cumpla, al menos, un ítem. En segundo lugar, cada escalón de gravedad lleva aparejado un escalón terapéutico (Tabla 3). Por último, solo hay que instaurar la medicación correspondiente a dicho escalón, como se indica en la tabla 4, eligiendo entre los fármacos de elección o entre las otras opciones terapéuticas que se indican.

2. Modificación de tratamiento

Si la variabilidad de la clínica es inherente al asma, el tratamiento debe sufrir variaciones en función del grado de control de la enfermedad. Para establecerlo, pueden emplearse diferentes herramientas, pero la principal es evaluarlo durante la visita médica, preguntado de forma sistemática por los síntomas de la enfermedad, comprobando la función pulmonar y su evolución en el tiempo (mediante el FEV₁), la presencia de exacerbaciones y visitas a urgencias. Igualmente, debe valorarse el impacto de la enfermedad sobre la vida y actividades diarias y la posible aparición de

efectos secundarios. Puede emplearse la tabla 5 para establecer el grado de control, situando al paciente en el peor escalón del que cumpla al menos un ítem.

Además, existen en la bibliografía diferentes herramientas para medir el grado de control del asma como el *Asthma Control Test*⁽¹³⁾ (<http://www.asthmacontrol.com>), *Asthma Control Questionnaire*⁽¹⁴⁾, (<http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>), *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*⁽¹⁵⁾, (<http://www.ataqinstrument.com>) o *Asthma Control Scoring System*⁽¹⁶⁾. Miden diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo algunas veces la función pulmonar.

Si el paciente se encuentra en situación de control (Tabla 5), puede optarse por mantener la medicación que tenga, aunque lo recomendable es, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz capaz de mantener el control. Si el asma está parcialmente controlada, puede valorarse incrementar el tratamiento, siempre considerando 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

TABLA 4. Escalones de tratamiento.							
		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
Opciones medicación de control	De elección		GCI dosis baja	GCI dosis bajas + LABA	GCI dosis medias + LABA	GCI dosis altas + LABA	GCI dosis altas + LABA + • Tiotropio • ARLT • Tefilina
	Alternativa		ARLT	GCI dosis medias		Añadir uno o varios si mal control: • Tiotropio • ARLT • Teofilina	Si persiste mal control considerar: • Termoplastia • Triamcinolona IM • Glucocorticoides VO
				GCI dosis bajas + ARLT	GCI dosis medias + ARLT	Si persiste mal control considerar tratamiento por fenotipos: • Omalizumab • Azitromicina • Bajar peso	
A demanda		β-2 rápido a demanda		β-2 rápido a demanda o combinación de GCI con formoterol			
		Educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades					

GCI: glucocorticoide inhalado. LABA: agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada. ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos. En cada escalón, la opción recomendada figura con fondo sombreado. Basada en la referencia 2.

TABLA 5. Clasificación del asma en función del grado de control.			
Características	Controlada (Todo)	Parcialmente (Alguno/semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	No (2 o menos/semana)	Más de dos veces en semana	Tres o más características de parcialmente controlada
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/FEV ₁)	Normal	< 80% del teórico	Una en cualquier semana
Exacerbaciones	No	Una o más al año	

El paciente debe de ser situado en el peor escalón del que cumpla, al menos, un ítem. Basada en la referencia 2.

el control puesto que esta situación puede evolucionar hacia una exacerbación.

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.

3. Escalones terapéuticos

El tratamiento se escalona en seis etapas⁽²⁾ (Tabla 4), anteponiendo siempre a la instauración de cual-

quier fármaco la educación, el control ambiental (incluyendo la abstinencia del tabaco) y el tratamiento de las comorbilidades.

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. En el escalón primero, constituyen la única medicación recomendada. Pero debe considerarse iniciar tratamiento controlador si el paciente precisa rescate más

de dos veces en semana, sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio.

A partir del escalón segundo, aparece la medicación antiinflamatoria. En este, debe elegirse entre una de las dos opciones sugeridas, GCI a dosis baja (Tabla 1) como medicación de elección, o un ARLT. Es frecuente, en la práctica clínica habitual, que en este escalón se empleen combinaciones GCI-LAMA, aunque este aumento de tratamiento no conlleva una mejora del control⁽¹⁷⁾.

En los escalones del tercero al quinto aparecen las combinaciones de GCI-LABA con dosis bajas de GCI en el tercero y alta en el quinto. Pueden administrarse por separado, pero lo preferible es hacerlo en el mismo dispositivo⁽¹⁸⁾. Como rescate en estos escalones puede emplearse, además del agonista-beta-2 adrenérgico de acción rápida, la misma combinación que se usa como mantenimiento si está dosificada con un glucocorticoide a dosis baja y emplea formoterol.

En el escalón tercero, la opción de elección es emplear la combinación con dosis bajas de GCI. Como otras opciones figuran emplear solo GCI pero a dosis más altas (pero es menos eficaz que la combinación), o añadir al GCI un ARLT (superior a la monoterapia con GCI, pero inferior a la combinación GCI-LABA, aunque más segura).

En el escalón cuarto, la elección es mantener la combinación, subiendo a dosis media de GCI.

El escalón quinto ya requiere que la dosis de GCI de la combinación sea alta. En determinados subgrupos de pacientes, puede ser útil añadir un tercer fármaco controlador, como un ARLT o teofilina de liberación retardada. En el caso de presentar obstrucción en la espirometría tras la prueba de broncodilatadores ($FEV_1/FVC < 70\%$), añadir tiotropio a la combinación GCI-LABA mejora la función y reduce las exacerbaciones⁽¹⁹⁾. En pacientes con asma alérgica mal controlada, puede añadirse omalizumab, que mejora los síntomas, descende las exacerbaciones y mejora el control. En pacientes con asma de perfil no eosinófilo, puede añadirse azitromicina.

Por último, el escalón sexto es para los pacientes que permanezcan mal controlados pese a emplear la combinación con dosis alta de GCI y, al menos, un tercer fármaco controlador del escalón anterior. Aquí deben considerarse los GCS siempre a la mínima dosis eficaz e intentando que sea el menor tiempo posible por su carga de iatrogenia añadida. Otras posibles

opciones en este escalón son los glucocorticoides parenterales, la termoplastia y las opciones existentes o disponibles en un futuro inmediato para un tratamiento dirigido según el fenotipo de asma grave.

El tratamiento inicialmente instaurado deberá seguir ajustes periódicos en función del curso clínico para conseguir el control con la mejor relación coste/seguridad. Por ello, tan importante es establecer el nivel de control al inicio, como monitorizar al paciente de manera periódica y realizar los ajustes de medicación requeridos a fin de mantener el control. Sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada dosis ni de cuándo realizar los cambios, aunque las guías aconsejan diferentes pautas según el tratamiento que se esté realizando. En el caso de usar solo GCI, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50%⁽²⁰⁾ o utilizarlos cada 24 horas⁽²¹⁾. Cuando se está utilizando una combinación de GCI-LABA, la opción más recomendada es descender la dosis de GCI, manteniendo LABA⁽²²⁾. 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⁽¹⁾.

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

Definición

El concepto gravedad hace referencia a la intensidad de las anomalías fisiopatológicas, mientras que control es el grado en el que las manifestaciones están ausentes o reducidas por el tratamiento²³.

El consenso ATS/ERS define el asma grave como aquella que requiere tratamiento con dosis altas de GCI, más una segunda medicación controladora o el uso de GCS para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento²⁴.

Epidemiología

Se desconoce con exactitud su prevalencia porque no hay estudios bien diseñados que utilicen una definición homogénea. Un estudio reciente en nuestro país la cifra en un 3,9%, según criterio médico²⁵.

Fenotipos

Aunque las principales guías no asuman aún el reconocimiento de fenotipos^(1,2), si identifican deter-

minados grupos de pacientes con características clínicas comunes (fenotipos)⁽²⁶⁾, que tienen un soporte fisiopatológico diferente (endotipos)⁽²⁷⁾ y, por tanto, consecuencias terapéuticas. Pueden identificarse con relativa facilidad cuatro⁽²⁸⁾:

1. Asma alérgica grave

Puede suponer hasta la mitad de todos los pacientes con asma grave. Es de inicio precoz y tiene una base atópica identificable, siendo en la mayoría de los casos la progresión de un asma alérgica leve o moderada. Tiene un perfil de inflamación claramente Th2, siendo la periostina y la fracción exhalada de óxido nítrico buenos marcadores para este grupo.

2. Asma eosinofílica grave de comienzo tardío

Se calcula que hasta una cuarta parte de los casos de asma grave responden a este perfil, que suele iniciarse después de los 20 años y estar precedida de síntomas rino-sinusales o poliposis, desarrollando algunos de ellos intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tanto la biopsia bronquial como el esputo muestran eosinofilia pese a tratamiento con GCS, implicándose en su patogenia alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico junto con un aumento de la síntesis de los cisteinil-leucotrienos.

3. Asma no atópica grave del adulto asociada con obesidad

Suele afectar a mujeres con índice de masa corporal alto que debutan hacia la quinta década de la vida sin clara eosinofilia y que, pese a lo frecuente de sus exacerbaciones, muestran una función pulmonar aceptablemente conservada. Se desconoce su base patogénica aunque se implica a factores hormonales por su inicio tras la menopausia, no estando aclarado el papel que juega la obesidad (disfunción mecánica pulmonar, pérdida de la eficacia de los glucocorticoides, déficit de vitamina-D, comorbilidades como el síndrome de apneas hipopneas durante el sueño, ...).

4. Asma neutrofílica de inicio en la edad adulta

De patogenia no bien conocida, suele asociarse a tabaquismo y obstrucción importante junto con un predominio de neutrófilos en la vía aérea de origen incierto y con mala respuesta al tratamiento con GCS.

Aproximación diagnóstica

De acuerdo con las principales normativas y consensos para el manejo de estos pacientes, este debe llevarse a cabo en Unidades especializadas, por profesionales con experiencia^(24,28). La figura 1 esquematiza los pasos de este proceso.

1. Confirmar el diagnóstico de asma:

Jamás debe asumirse un diagnóstico previo de asma y siempre debe ser confirmado. Para ello es fundamental hacer una anamnesis completa y confirmar, mediante exploración funcional, la existencia de una obstrucción reversible, variabilidad de flujo o hiperreactividad bronquial.

En este punto, debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras entidades que puedan simular un asma (pseudosmas) (Fig. 1), cuyo diagnóstico suele demorarse mucho tiempo, lo que origina el uso de medicación compleja y a dosis altas, provocando un alto grado de iatrogenia a pesar de constatarse reiteradamente que el tratamiento es ineficaz y no logra controlar la enfermedad.

2. Identificar factores que contribuyen a un mal control y evaluar enfermedades asociadas

La GEMA⁽²⁾ insiste en comprobar el grado de adhesión a la medicación, así como el correcto manejo de los dispositivos antes de subir un escalón terapéutico. Con gran frecuencia, la pérdida del control se asocia a estos factores. Además, debe valorarse la exposición continua a alérgenos, tanto en el medio laboral como en el doméstico, el uso de medicación con potencial efecto broncoconstrictor y la presencia de comorbilidades, previamente conocidas o no, que ayuden a potenciar la situación de mal control (Fig. 1).

3. Identificación del fenotipo

Ver comentarios del apartado "Fenotipos" en este capítulo.

Tratamiento

Este apartado debe consultarse en normativas elaboradas exprofeso^(24,28) y no en las guías clínicas habituales^(1,2).

La medicación no difiere significativamente de la ya comentada en los apartados "Medicación controladora" y "Medicación de rescate" de este capítulo. No

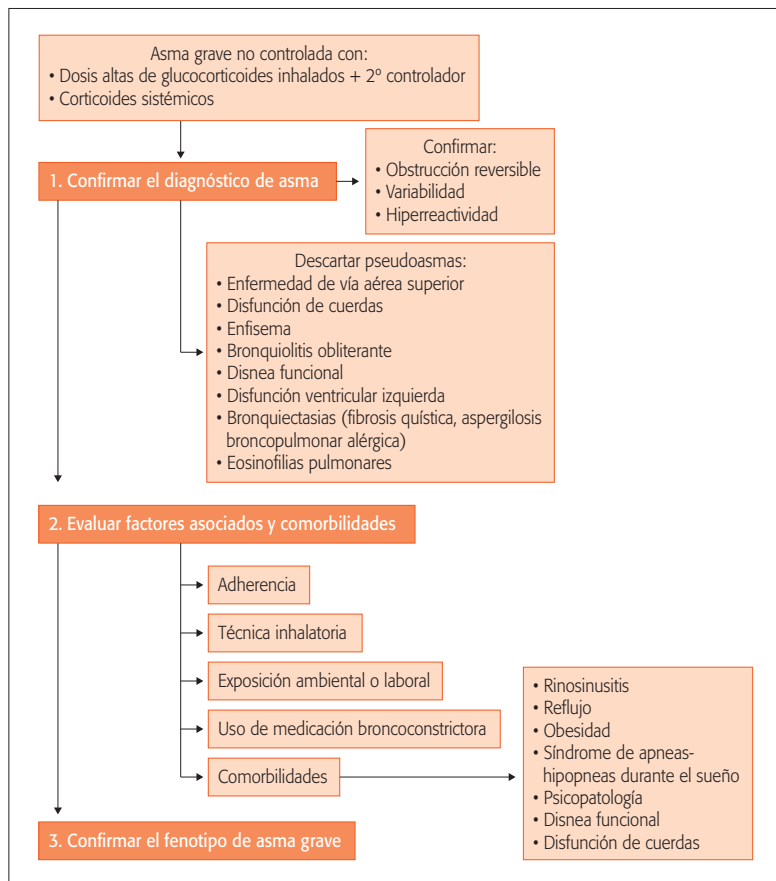


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el asma grave no controlada. (Basada en las referencias 1, 2 y 28).

obstante, aquí se reseñan algunas recomendaciones para este grupo concreto de pacientes.

1. Glucocorticoides inhalados

Estos pacientes pueden requerir una dosis mayor que la habitualmente recomendada⁽⁴⁾ dado que hay una amplia variedad de respuesta. Hay trabajos que indican una mayor eficacia en los formulados con partícula fina, pero aún sin grado de evidencia en el momento actual⁽²⁸⁾.

2. Glucocorticoides sistémicos

No hay indicaciones claras en las guías del momento de su introducción ni si es mejor dar dosis bajas continuas frente a dosis altas en pulsos de 5-10 días. La triamcinolona mejora el control en caso de insensibilidad a los glucocorticoides.

En general, la respuesta clínica de todos los asmáticos al tratamiento con glucocorticoides es buena, en

especial por vía sistémica. Sin embargo, el espectro de respuesta suele ser muy variable, encontrándose un pequeño grupo que tiene cierto grado de resistencia, precisando elevar la dosis para obtenerla, objetivo que no siempre se logra. EL documento de consenso ATS/ERS⁽²⁴⁾ emplea para estos casos el término de insensibilidad a los glucocorticoides en vez de la denominación antigua de resistencia. La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma grave no controlada se adhiere a esta propuesta⁽²⁸⁾.

3. Vitamina D

Pese a haberse detectado una relación entre los niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina-D, los mecanismos de insensibilidad a los glucocorticoides y la gravedad del asma, estimada esta por las exacerbaciones y el deterioro de la función, hasta el momento no existen

recomendaciones en las guías para administrar vitamina D a estos pacientes.

4. Macrólidos

Como se indica en el apartado anterior sobre "Macrólidos", no hay evidencia suficiente como para recomendarlos de forma generalizada en la prevención de las exacerbaciones, aunque se perfilan como útiles en el fenotipo de asma neutrofílica.

5. Omalizumab

Pese a que su mecanismo de acción haría pensar que solo está indicado en asma de perfil alérgico, existen resultados esperanzadores en pacientes no atópicos⁽²⁹⁾. Pero se trata de series cortas y aún no aportan evidencia.

6. Teofilina e inhibidores de la fosfodiesterasa-4

No hay un soporte bibliográfico extenso que documente su uso en asma grave pero se sigue manteniendo en los escalones más altos de las principales guías^(1,2), quizá porque a dosis bajas potencia la acción de los glucocorticoides sobre la expresión de la inflamación.

Tampoco hay datos suficientes sobre el uso de roflumilast en asma, aunque la guía GesEPOC⁽³⁰⁾ los posiciona como tratamiento de segunda línea en los pacientes con fenotipo mixto donde, posiblemente, tengan cabida parte de estos pacientes.

7. Otros tratamientos

Actualmente, se encuentran en fase de desarrollo diferentes anticuerpos monoclonales que bloquean de modo selectivo una amplia variedad de dianas terapéuticas. De los resultados de los ensayos que actualmente se llevan a cabo dependerá que, en un futuro más o menos inmediato, se encuentren disponibles en el arsenal terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>. (con acceso 06/10/2015).
- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 2-54. Disponible en <http://www.gemasma.com>. (con acceso 06/10/2015).
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: S1-S53.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax. 2004; 59: 16-20.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rodrigo GJ. Conceptos básicos sobre la utilización de glucocorticoides inhalados en el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 533-40.
- Entrenas Costa LM, Pereira Vega A, Álvarez Gutiérrez FJ, Casas Maldonado F, García Polo C, Levy Naón A et al. Actualización sobre el tratamiento con omalizumab en el asma bronquial. Rev Esp Patol Torac. 2013; 25 (2 supl 1): 7-25.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367: 1198-207.
- Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013; 68: 322-9.
- Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000391.
- 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.
- 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.
- 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.
- Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. Chest. 2002; 122: 2217-23.
- Díez J de M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. J Asthma. 2008; 45: 740-6.

18. Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2- agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33: 140-4.
19. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1198-207.
20. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003; 326: 1115.
21. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology.* 2004; 9: 528-34.
22. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2027-39.
23. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 1016-8.
24. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 343-73.
25. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 466-71.
26. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18: 716-25.
27. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 355-60.
28. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada Arch Bronconeumol. 2015; 51: 235-46.
29. Pérez de Llano L, Vennera MC, Alvarez FJ, Medina JF, Borderias L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013; 50: 296-301.
30. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio Quintano J, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(Suppl 1): 1-16.