

## Asma refractaria: la polémica interminable

A. Pacheco-Galván

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El asma refractaria se define como aquella con síntomas continuos o exacerbaciones frecuentes o graves, o bien con obstrucción al flujo aéreo persistente en ambos casos, a pesar de dosis altas de corticoides. Otras denominaciones equivalentes serían las de asma de difícil control o asma resistente al tratamiento convencional. Para calificar al asma de refractaria es preciso que se hayan excluido otras afecciones con síntomas parecidos, que los factores potencialmente agravantes estén controlados y que el cumplimiento terapéutico sea óptimo<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes que la presentan llegan al neumólogo después de haber recibido numerosos tratamientos y, aunque constituyen un grupo relativamente pequeño (el 5-10% del total), la importancia de identificarlos reside en que consumen al menos la mitad de los costes globales del asma<sup>2</sup>. El asma refractaria puede ubicarse en cualquiera de los grupos de clasificación de gravedad clínica del asma<sup>3</sup>. La mayoría de los asmáticos refractarios tienen síntomas continuos tanto diurnos como nocturnos; sin embargo, otros muestran escasos síntomas cotidianamente, pero presentan reagudizaciones graves. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con asma refractaria pueden presentar una amplia variedad de tipos: *a*) asma frágil o explosiva (*brittle asthma*), con una amplia y/o brusca variabilidad del flujo pico; *b*) asma con pérdida acelerada de la función pulmonar; *c*) limitación permanente al flujo aéreo; *d*) expectoración abundante, y *e*) respuesta anómala a los corticoides.

Cuando un enfermo con asma refractaria llega al especialista, habitualmente sigue sintomático, y entonces lo recomendable es considerar el problema empezando de cero. El primer paso es determinar si realmente tiene asma, y es obligado plantearse un amplio diagnóstico diferencial de las enfermedades caracterizadas por la tríada tos, disnea y sibilancias, a saber: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, disfunción de cuerdas vocales, apnea del sueño, síndrome de Churg-Strauss, insuficiencia ventricular izquierda y micosis broncopulmonar alérgica. Para ello es necesaria una batería de exploraciones, que incluyen: test de hiperreactividad bronquial o test de broncodilatación, pruebas cutáneas a aeroalergenos habituales, radiografía

de tórax, determinación de eosinófilos en sangre y esputo, y de concentraciones séricas de inmunoglobulina E, prueba de radioalergoabsorbancia a hongos y posiblemente, en el caso de los obesos, una polisomnografía. En el estudio inicial, la realización de una tomografía axial computarizada de senos faciales y la monitorización del pH esofágico en 24 h permitirían descartar la frecuente asociación de sinusitis y reflujo gastroesofágico que se produce en los asmáticos. Una vez que el diagnóstico de asma sea seguro, el siguiente paso consiste en no confundir el asma mal controlada con la grave, para lo cual la historia previa es fundamental<sup>4</sup>, pues la gravedad de la enfermedad debería determinarse por la mínima medicación requerida para alcanzar el control clínico adecuado<sup>5</sup>. Es necesario pues iniciar un período de seguimiento estricto para determinar la gravedad del asma, que comprende la monitorización de al menos alguno de los marcadores de inflamación bronquial (eosinófilos en esputo, óxido nítrico en aire exhalado o hiperreactividad bronquial), el control de contaminantes ambientales como el tabaco o agentes ocupacionales y el cumplimiento estricto de un tratamiento antiinflamatorio a dosis altas. Durante este período, que puede durar entre 6 y 12 meses según autores, pueden surgir 2 problemas que impiden que el paciente logre controlar la enfermedad: la falta de cumplimiento del tratamiento y la existencia de comorbilidades.

El cumplimiento terapéutico y una técnica óptima de suministro de la medicación constituyen el primer objetivo para llegar a definir correctamente a un paciente con asma refractaria. Nunca se insistirá lo suficiente en el problema del cumplimiento terapéutico, como subraya López Viña<sup>6</sup> cuando recalca la necesidad de conocer la psicología del paciente ante su asma y su disposición real a cambiar su comportamiento, así como la atención continuada en el tiempo por parte del médico facilitando un programa escrito de automanejo del asma, donde se incluya la medición periódica del flujo pico. El paciente tiene que saber reconocer el empeoramiento del asma en sus inicios, pues se ha demostrado que la mayoría de las exacerbaciones están precedidas por un pródromo de deterioro clínico que dura entre 3 y 5 días<sup>7</sup>. Como señalaron Woolcok et al<sup>8</sup> en su estudio sobre el control de los asmáticos con mediciones frecuentes de la hiperreactividad bronquial, los sujetos del grupo de estudio, con un seguimiento estricto del tratamiento corticoide, lograban, a diferencia del grupo control, re-

Correspondencia: Dr. A. Pacheco-Galván.  
Ctra. de Colmenar, Km. 9. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: apacheco.hrc@salud.madrid.org

Recibido: 11-7-2005; aceptado para su publicación: 6-9-2005.

ducciones de la hiperreactividad bronquial entre 10 y 100 veces la inicial, pero esta reducción se alcanzaba en un tiempo largo, después de 5 a 15 meses de tratamiento corticoide inhalado. Los autores concluyen que la mayor eficacia en el grupo de estudio con respecto al control se debió fundamentalmente al cumplimiento del tratamiento antiinflamatorio. El largo tiempo preciso para disminuir la hiperreactividad bronquial es una razón más para subrayar la necesidad de un seguimiento estricto del asma mal controlada.

El segundo problema por el que los pacientes no logran controlar el asma en el período inicial es la posible coexistencia de factores que pueden empeorar el curso del asma, tales como: enfermedad de la vía aérea superior, reflujo gastroesofágico, hiperventilación, trastornos psiquiátricos, hipertiroidismo o excesivo uso de agonistas  $\beta_2$ <sup>9</sup>. Parece fundamental averiguar si existe alguno de ellos, pues es posible mejorar el control del asma cuando se interviene en los factores agravantes asociados<sup>10</sup>. Asimismo, es imprescindible la investigación de medicaciones potencialmente agravantes del asma, como los antiinflamatorios no esteroideos y los bloqueadores beta<sup>11</sup>. Un reciente estudio inglés sobre la evaluación sistemática de 100 asmáticos de difícil control remitidos a un centro altamente especializado señala que hasta el 32% de ellos presenta diagnósticos distintos del asma, incumplimiento terapéutico o comorbilidad psiquiátrica<sup>12</sup>. Una vez controlados el cumplimiento terapéutico y las comorbilidades, si el paciente continúa teniendo síntomas a pesar de recibir dosis altas de corticoides inhalados y agonistas beta de larga duración, se debe plantear el diagnóstico de asma refractaria.

Heaney et al<sup>13</sup> identificaron las características que permitían predecir con una probabilidad del 93% cuándo un paciente presenta asma refractaria: necesidad de más de 2.000  $\mu\text{g}$  de beclometasona inhalada al día, control previo por un especialista y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) antes de la broncodilatación menor del 70% del previsto. Pero ¿existe realmente un fenotipo de asma refractaria? Otro estudio europeo, esta vez multicéntrico, el ENFUMOSA<sup>14</sup>, diseñado con la intención de definir el fenotipo clínico de los pacientes con asma crónica grave cuando se comparan con asmáticos bien controlados, aportó las siguientes características: predominio de mujeres, índice de masa corporal en el rango de la obesidad, presencia de atopia en menor grado que en el asma controlada, incremento significativo respecto a los asmáticos controlados de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total, mayor hipoxemia y menor relación capacidad de difusión del monóxido de carbono/volumen alveolar. Esto induce a los autores a pensar en la presencia de un componente de enfermedad de la vía aérea pequeña, hallazgo que podría revelar una remodelación excesiva del asma. Asimismo el estudio señala que el asma de difícil control puede caracterizarse por un sensibilidad subóptima o disminuida a los corticoides. Además, pone de manifiesto una inflamación predominantemente neutrófila en estos asmáticos cuando se comparan sus esputos con los de asmáticos bien controlados, lo que hace verosímil la hipótesis de la existencia de 2 tipos de inflamación bronquial en el

asma de difícil control, esto es, con predominio de eosinófilos o de neutrófilos. Se ignora si los neutrófilos contribuyen a la fisiopatología de este tipo de asma o si su presencia es el reflejo de las altas dosis de corticoides, por el conocido efecto de éstos sobre el incremento de la supervivencia de los neutrófilos.

De los 2 estudios comentados se deduce que el paciente con asma de difícil control puede tener una inflamación bronquial refractaria al tratamiento habitual y una función pulmonar deficitaria.

Cuando el paciente presenta inflamación eosinofílica persistente, su asma puede calificarse de resistente a corticoides o bien de corticodependiente; en ambos casos es preciso el tratamiento con dosis altas de corticoides a fin de anular la resistencia que supone la activación del factor de transcripción AP-1, que bloquearía los receptores glucocorticoides<sup>15</sup>. Una fase de inducción con dosis altas de corticoides orales podría restaurar la sensibilidad de los receptores, tras lo cual podría reducirse la dosis (fase de mantenimiento). Esto se ha comprobado recientemente en un trabajo doble ciego con una dosis única de triancinolona inyectable; a las 2 semanas se obtuvieron resultados excelentes tanto en la reducción del porcentaje de eosinófilos en el esputo como en la mejoría del FEV<sub>1</sub><sup>16</sup>. Igualmente, el ATS Workshop on Refractory Asthma<sup>1</sup> recomienda, en caso de negatividad del test corticoide estándar de 2 semanas con 40 mg de prednisona al día, doblar la dosis de corticoides durante otras 2 semanas más, pues algunos asmáticos sólo son parcialmente resistentes a los corticoides. Otro mecanismo que puede disminuir la eficacia de dicho tratamiento es el uso excesivo de betaadrenérgicos, ya que puede desarrollarse una resistencia relativa a los corticoides, cuya eficacia aumenta cuando se disminuyen las dosis de aquéllos<sup>17</sup>.

En cuanto a la función pulmonar deficitaria, los pacientes con asma de difícil control pueden fracasar a la hora de normalizar su función pulmonar después del tratamiento con corticoides o agonistas beta, bien porque con un FEV<sub>1</sub> normal previo pueden descompensarse rápidamente (*brittle asthma*), bien porque presentan una obstrucción al flujo aéreo irreversible. La irreversibilidad del FEV<sub>1</sub> con el test corticoide puede llevar a confundir a estos pacientes con los portadores de EPOC, pero con la diferencia de que tienen un test de broncodilatación positivo y una variabilidad espontánea en el flujo pico. Se desconoce la naturaleza de la obstrucción permanente de algunos asmáticos, aunque en estudios epidemiológicos realizados en asmáticos se ha demostrado una pérdida progresiva de la función pulmonar, que es más pronunciada en aquellos con asma de comienzo tardío, y aún más acentuada en los que además fuman<sup>18</sup>. La irreversibilidad de la función pulmonar se cree debida a cambios estructurales en las vías aéreas, pues en estudios con tomografía axial computarizada de tórax se ha objetivado un incremento de las áreas de enfisema y bronquiectasias en pacientes con asma más grave<sup>19</sup>. Si una de las características más sobresalientes del asma refractaria es la alteración permanente de la función pulmonar, es posible pensar que

el asma se parece demasiado a la EPOC en su fisiología (obstrucción al flujo aéreo irreversible), como corresponde a estados de remodelación de la vía aérea difícilmente reversibles; por tanto, es de esperar que resulte difícil conseguir un control satisfactorio. Finalmente, algunos pacientes pueden presentar ambos procesos, asma y EPOC<sup>20</sup>.

En pacientes con asma refractaria que permanecen sintomáticos a pesar de recibir dosis altas de tratamiento convencional y del control de las afecciones concomitantes, algunos estudios han demostrado efectos modestos, pero no concluyentes, con fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores, como los inhibidores de la fosfodiesterasa o los antagonistas de citocinas, metotrexato, sales de oro, ciclosporina, gammaglobulina intravenosa y macrólidos. Ninguno de estos medicamentos ha demostrado mejorar la hiperreactividad bronquial y se necesitan más estudios para delimitar mejor su relación riesgo/beneficio<sup>21,22</sup>. El estudio ENFUMOSA<sup>14</sup> detectó un aumento significativo de las concentraciones del leucotrieno E<sub>4</sub> en orina en el grupo de pacientes con asma grave comparados con el de asma controlada, lo que indicaría que los antileucotrienos podrían ser útiles para su tratamiento. El omalizumab, un anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E, ha demostrado resultados esperanzadores en pacientes con asma mal controlada a pesar de recibir dosis altas de corticoides, y es posible que en el futuro se incorpore al tratamiento del asma más grave, en la que al parecer muestra mayor eficacia<sup>23</sup>.

En resumen, para el diagnóstico del asma refractaria se precisa una evaluación inicial minuciosa para descartar otros procesos distintos del asma y detectar comorbilidades, desarrollar un seguimiento estricto del cumplimiento terapéutico y aumentar la potencia de los corticoides junto a agonistas beta y antileucotrienos, hasta lograr la mejor función pulmonar posible y la desaparición de los síntomas.

La evolución del asma es un asunto todavía con demasiadas incógnitas. Por ejemplo, la remisión clínica determinada por los controles establecidos puede que no se corresponda con la remisión completa de la enfermedad. Vonk et al<sup>24</sup>, en su estudio de 30 años de seguimiento en niños asmáticos, objetivan que hasta el 57% de aquellos con remisión clínica todavía presentaban hiperreactividad bronquial patológica y/o función pulmonar reducida. Surge la duda de si esas anomalías representan secuelas estructurales fijas de la enfermedad en la vía aérea. A este respecto, es inquietante la hipótesis de que el desarrollo del asma refractaria pueda producirse porque no se ha podido o sabido controlar bien la inflamación bronquial en su inicio, algo parecido a lo que le ocurre al fumador que llega a desarrollar en la fase subclínica lesiones de la vía aérea periférica progresivas que se manifiestan en un deterioro acelerado del FEV<sub>1</sub>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ATS. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2341-51.
2. Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Bruges J. Cost of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J.* 1998;12:1322-6.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 2002.
4. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:1016-8.
5. US Department of Health and Human Services. International consensus report of diagnosis and treatment of asthma. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1992.
6. López Viña A. Actitudes para fomentar el cumplimiento terapéutico en el asma. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:334-40.
7. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:594-9.
8. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy.* 1988;18:165-76.
9. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990;336:1391-6.
10. Thomas PS, Geddes DM, Barnes PJ. Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax.* 1999;54:352-6.
11. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998; 12:1209-18.
12. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:478-83.
13. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax.* 2003;58:561-6.
14. The ENFUMOSA study group: the ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
15. Adcock IM, Brown CR, Shirasaki H, Barnes PJ. Effects of dexamethasone on cytochrome and phorbol ester stimulated c-Fos and c-Jun DNA binding and gene expression in human lung. *Eur Respir J.* 1994;7:2117-23.
16. Brinke AT, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe F, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:601-5.
17. Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and beta 2-agonists. *Eur Respir J.* 1996;9:160-8.
18. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr, Jensen JA. A 15-year follow up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998;339:310-2.
19. Paganin F, Seneterre E, Chanez P, Daures JP, Cruet JM, Michel FB, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:110-4.
20. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126:59-65.
21. Jarjour N, McGill K, Busse WW, Gelfand E. Alternative anti-inflammatory and immunomodulatory therapy. En: Szeffler SJ, Leung DYM, editors. Lung biology in health and disease. Vol. 86. Severe asthma: pathogenesis and clinical management. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 333-9.
22. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:738-45.
23. Holgate S, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:408-16.
24. Vonk JM, Postma DS, Boezen HN, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax.* 2004;59:925-9.