

Contenidos

Introducción	2
Fisiopatología del Asma de Difícil Control	5
Fenotipos de Asma de Difícil control	13
Diagnostico de Asma de difícil control	
Confirmación de diagnostico de Asma	14
Diagnósticos diferenciales	15
Comorbilidades	24
Diagnostico de Asma de Difícil Control	29
Factores de riesgo para el Asma de Difícil Control	30
Actitud diagnostica	32
Tratamiento del Asma de Difícil Control	
Aspecto no farmacológico	35
Tratamiento farmacológico	36
Tratamiento alternativo	38
Referencias	43

Introducción

Esta revisión bibliográfica tiene como intención actualizar la definición, característica, tratamiento y perspectiva del ASMA DE DÍFICIL control, el cual suele ser causa de frustración tanto para el médico como para el paciente ya que es actualmente un tema dentro de la medicina con grandes incógnitas médicas.

El asma se define según el GINA (Global Initiative for Asthma) [1] como una enfermedad con características clínicas, fisiológicas y patológicas particulares; el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual múltiples células y elementos celulares juegan un rol. Esta enfermedad crónica esta asociada a una hiper-respuesta de la vía aérea que produce episodio de sibilancias, tos, falta de aire (disnea) y dolor torácico, particularmente a la noche o primeras horas de la mañana. Estos episodios presentan obstrucción de la vía aérea generalizada en diferentes grados con usual reversibilidad espontánea o con tratamiento.

El asma inicialmente se clasificó según su severidad [1] basado en los síntomas, limitación de la vía aérea y variación de la función pulmonar, en 4 categorías (Tabla I)

Tabla I. **Clasificación del asma según síntomas.**

➤ Intermitente
Síntomas menos de 1 vez por semana
Exacerbaciones breves que no interfieren en la vida cotidiana
Síntomas nocturnos menos de 2 por mes
FEV1 o PEF más 80% del predicho para sexo y edad
Variación del VEF1 o PEF diaria menor del 20%
➤ Persistente leve
Síntomas más de 1 por semana y menos de 1 por día
Exacerbaciones que pueden afectar la actividad o el sueño
Síntomas nocturnos más de 2 por mes
FEV1 o PEF más 80% del predicho para sexo y edad
Variación del VEF1 o PEF diaria entre el 20% - 30%
➤ Persistente moderada
Síntomas diarios
Exacerbaciones que afectan la actividad o el sueño
Síntomas nocturnos más de 1 por semana
Uso diario de agonistas β_2 de acción corta
FEV1 o PEF entre 60% - 80% del predicho para sexo y edad
Variación del VEF1 o PEF diaria más del 30%
➤ Persistente severa
Síntomas diarios
Exacerbaciones frecuentes
Síntomas nocturnos frecuentes
Limitación de la actividad física
FEV1 o PEF menor 60% del predicho para sexo y edad
Variación del VEF1 o PEF diaria mayor al 30%

VEF: volumen espiratorio forzado

PEF: pico espiratorio forzado

Esta clasificación según la severidad de los síntomas es útil para decidir el manejo inicial del paciente asmático; sin embargo reconocer que la severidad de esta enfermedad depende tanto de la severidad como de la respuesta al tratamiento y que la severidad no es invariable ya que un individuo asmático puede cambiar en meses o años. Por estas consideraciones la clasificación según severidad no es la recomendada para la elección del tratamiento y el seguimiento de los pacientes; tiene valor para caracterizar en grupos los pacientes para la inclusión en estudios.

Actualmente se clasifica según el control de la enfermedad [1, 2, 3, 9] con el tratamiento indicado y nos permite cambiar la terapéutica o mantenerla (tabla II).

Tabla II. Clasificación del asma según el control de los síntomas.

Características	Asma controlado	Asma parcialmente controlado	Asma no controlado
Síntomas diurnos	2 o menos por semana	más 2 por semana	3 o más características de asma parcialmente controlado en alguna semana
Limitación de la actividad	ninguna	alguna	
Síntomas nocturnos	ninguno	algunos	
Tratamiento de rescate	2 o menos por semana	más de 2 por semana	
Función pulmonar PEF o FEV ₁	normal	menos 80 % del predicho	
Exacerbaciones	ninguna	1 o más por año	

Sobre las bases de esta clasificación se propone el tratamiento escalonado [4] con los pasos a seguir según si se controla o no los síntomas (Tabla III).

Tabla III. Abordaje para el manejo del Asma basado en el control de los síntomas

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> ← Reducir Aumentar → </div>				
PASOS TERAPÉUTICOS				
PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5
EDUCACION DEL PTE. ASMÁTICO CONTROL AMBIENTAL				
Agonista β_2 corta duración a demanda	Agonista β_2 a demanda de rescate			
	Seleccionar 1	Seleccionar 1	Añadir 1 o más	Añadir 1 o ambos
	ICS baja Dosis	ICS baja dosis + β_2 ag. larga duración	ICS media alta dosis + β_2 ag. larga duración	Corticoides orales
	Anti-Leucotrienos	ICS medio o alta dosis	Anti-Leucotrienos	Anti- Ig E
		ICS baja dosis + anti leuco.	Teofilina	
		ICS baja dosis + teofilina		

ICS: Corticoides inhalados

β_2 ag.: Agonistas del receptor β_2

Anti Ig E: Anti inmunoglobulina E

El asma de difícil control recibe dentro de la literatura médica múltiples nombres: asma severa, grave, difícil, refractaria, inestable, de riesgo mortal o vital, resistente a corticoides o dependiente de corticoides, entre otros. Según consensos internacionales se define como el asma que se encuentra insuficientemente controlado pese a la adopción de una estrategia apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica. El grupo del consenso latinoamericano para el asma de difícil control propone la siguiente definición:

Asma insuficientemente controlado a pesar de una estrategia terapéutica apropiada, ajustada al nivel de grado de severidad clínica (> nivel 4 del GINA), indicada por un especialista y de menos de 6 meses de duración.

Fisiopatología del Asma de Difícil Control

Por décadas el asma había sido mirada como una clásica reacción de hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs, mediada por IgE con liberación de mediadores celulares que conducían a la broncoconstricción intermitente que la caracteriza. Estos mecanismos son importantes, pero no explican muchos hechos biológicos descritos en la enfermedad. El asma es una compleja entidad caracterizada fisiológicamente por una obstrucción variable al flujo aéreo y patológicamente por múltiples anormalidades de la vía aérea, en su epitelio, lámina propia y submucosa. Los síntomas clínicos de sibilancias, disnea y expectoración, reflejan estas anomalías y no pueden explicarse sólo por una alteración en la reactividad del músculo liso bronquial. Cualquier explicación fisiopatológica del Asma debe darse en el contexto que es una enfermedad heredable, con múltiples fenotipos, que en largo plazo conduce a pérdida de función pulmonar, fuertemente asociada a atopía y actualmente con una prevalencia en aumento.

La inflamación y remodelación de la vía aérea son dos características del asma que se han estudiado profundamente en los últimos 20 años; el reconocimiento de que la inflamación es el hecho clave en el asma, producida por una compleja interacción entre células inflamatorias y células residentes de la vía aérea, ha llevado a formular hipótesis sobre cuál o cuáles de éstas células puedan dirigir este proceso. Así mastocitos, eosinófilos, células epiteliales y linfocitos CD4 han sido propuestos como las células que conducen el proceso inflamatorio. Existe un creciente consenso sobre la teoría de la evolución del asma, que propone que individuos susceptibles genéticamente y que están expuestos tempranamente en la vida a un medio ambiente específico, desarrollan un tipo peculiar de inflamación linfocítica de la vía aérea que resulta en asma. Así, si el feto es “programado” por la madre en la vida intrauterina y tiene una ausencia relativa de infecciones o exposición limitada a los organismos microbianos en la niñez, se puede crear un ambiente biológico por el que se estimule a las células de T inmaduras del recién nacido para diferenciarse hacia un subtipo Th2. Existen evidencias recientes de que las infecciones virales que ocurren el primer trimestre de la vida, pueden tener el mismo efecto (Figura 1).

La secreción de las citoquinas Th2 tales como IL-4, IL-5, e IL-13 en la vía aérea pueden promover la inflamación eosinofílica y por mastocitos y también los cambios estructurales típicos del fenotipo asma. La inflamación crónica de la vía aérea originada de esta manera, puede exacerbarse por los episodios de inflamación aguda, causados por exposiciones virales o alérgenos, que se potencian entre sí, generando ciclos de inflamación adicionales, que contribuyen a producir remodelación y a reactividad anormal de la vía aérea. Esta teoría del origen y de la evolución del asma tiene bases epidemiológicas y experimentales. Se han hecho estudios detallados de células y de mediadores individuales, en modelos de asma alérgica en ratas y en estudios clínicos en pacientes asmáticos incluyendo análisis de las secreciones y del tejido de la vía aérea por medio de biopsias. Estos estudios han validado en gran parte la hipótesis que la célula CD4 es la orquestadora de la inflamación de la vía aérea en asma y que los eosinófilos, mastocitos, basófilos y los linfocitos B son células efectoras importantes; sin embargo, estos estudios también demuestran que los acontecimientos inflamatorios en la vía aérea son dinámicos y que las células tales como células epiteliales de la vía aérea, las del músculo liso del

cartílago y fibroblastos, previamente consideradas solo como células blanco, cuando son estimuladas, responden con liberación de mediadores y tienen su rol propio en la cascada inflamatoria.

Bases celulares y de mediadores

Descripción de mecanismos inmunes en asma

La investigación en los últimos 10 años ha demostrado que la respuesta inmune de la vía aérea en el asma es probablemente la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La inflamación alérgica de la vía aérea comienza con la presentación y el procesamiento de los alérgenos inhalados (aero-alérgenos) por las células presentadoras de antígeno tales como células dendríticas y macrófagos. El contexto en el cual el antígeno es procesado y presentado a las células de T, influye de modo determinante en la naturaleza de la inflamación posterior. Dependiendo de las citoquinas que actúan en las células T precursoras y el tiempo de presentación del antígeno, se diferencian en efectoras, que pueden ser Th1 o Th2. Las fuentes de estas citoquinas, que afectan la diferenciación de la célula de T, de modo tan crítico son muchas, incluyendo las propias células T, las células presentadoras de antígeno (especialmente las dendríticas), las células epiteliales de la vía aérea, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, y quizás células del músculo liso y fibroblastos. Los tipos de citoquinas liberadas durante la presentación del antígeno, y así el tipo de célula de T efectoras, se pueden determinar en parte por infecciones concomitantes y la naturaleza de los alérgenos, con las implicancias para el asma. Los patrones de la secreción de citoquinas de las células Th1 y Th2 son enteramente distintos. Solamente el patrón tipo Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) se asocia a asma, las citoquinas tipo Th1 (IFN δ , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), linfotóxina y la IL-2) contrarrestan las citoquinas tipo 2 y atenúan la inflamación alérgica.

La investigación para establecer el mecanismo por el cual la hiperreactividad de la vía aérea y otras características fenotípicas del asma son mediadas por los linfocitos Th2 está en curso. Una posibilidad es que las citoquinas Th2, tales como IL-4 e IL-5 actúen indirectamente a través de las células efectoras, tales como células B, mastocitos y eosinófilos. En este panorama la célula de B, los mastocitos y los eosinófilos juegan un rol importante en la expresión de la enfermedad.

Otra posibilidad es que los productos de las citoquinas de las células Th2, tales como IL-13 e IL-4, actúen directamente para intervenir parcialmente o totalmente en el fenotipo del asma. En este panorama, las células B, los mastocitos y eosinófilos pueden tener un rol que aumenten o intervengan en las características del asma encontradas en algunos individuos, pero pueden ser no indispensables para la expresión de la enfermedad.

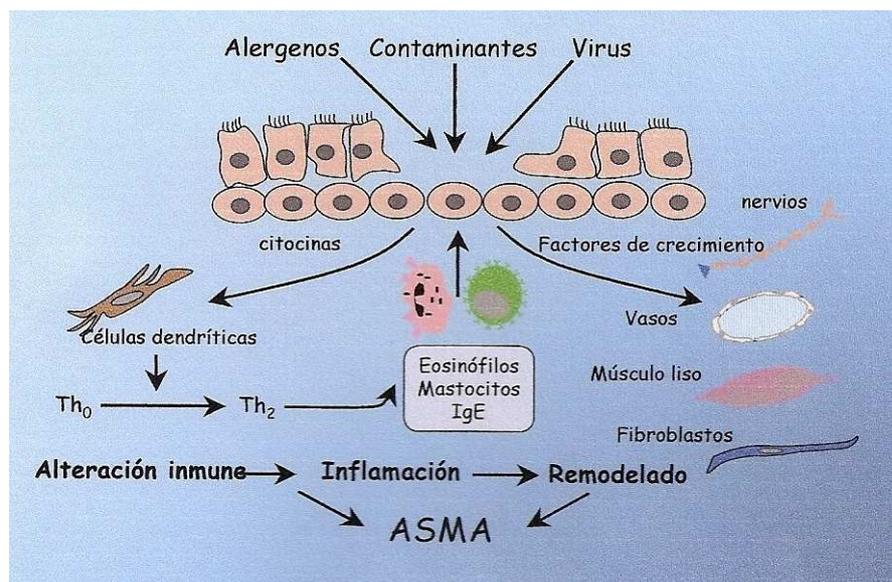
Mecanismos inmunes

Células dendríticas, presentación del antígeno, células T y citoquinas

Aunque muchas células (incluyendo las células epiteliales y los macrófagos) pueden presentar antígenos, las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno más importante y las más potentes en iniciar y la inflamación. Las células dendríticas o células de Langerhans se encuentran e y debajo del epitelio,

idealmente situadas para recibir, procesar y presentar el antígeno. Estas células tienen un período de vida corto (menos de 2 días) y su densidad puede aumentar rápidamente cuando la vía aérea es estimulada por alérgenos. Las células dendríticas inician y sostienen la inflamación de la vía aérea a través de la expresión de moléculas coestimuladoras que facilitan la activación y la diferenciación de la célula T. Las células T CD4 son los receptores principales del antígeno presentado por las células dendríticas. En algunas circunstancias, los lipopolisacáridos ambientales pueden iniciar la enfermedad alérgica pulmonar. El mecanismo para que esto ocurra involucra la activación del receptor del lipopolisacárido Toll-like 4 (TLR4), que es importante en la maduración de las células dendríticas a células presentadoras de antígeno competentes, que expresan los altos niveles de moléculas co-estimuladoras tales como CD86. Las células dendríticas también secretan varios mediadores, incluyendo IL-12, prostaglandina E2, e IL-10, que influyen significativamente el desarrollo de la célula T CD4 efectora.

Las células Th2 se acumulan selectivamente en los pulmones durante la inflamación alérgica, en gran parte debido a la expresión en el pulmón de las quemoquinas Th2 específicas tales como TARC (CCL17). La presencia de las células Th2 activadas ha sido demostrada directamente e indirectamente por los niveles aumentados de citoquinas Th2, tales como IL-4, IL-5, e IL-13, en biopsias de la vía aérea y lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos. A través de esas citoquinas, las células Th2 determinarían en última instancia la expresión de la enfermedad. Aunque todas las citoquinas Th2 contribuyen al fenotipo del asma, IL-4 e IL-13 son particularmente relevantes. Estas citoquinas son similares en estructura, función, y organización cromosómica. IL-4 funciona como un factor de crecimiento o de diferenciación de células Th2 y promueve la secreción de IgE por las células B. IL-13, se asocia con el fenotipo hipersecretor e hiperreactividad. Otras células T como la gama-delta y las CD8 pueden tener importantes roles regulatorios de la inflamación, lo cual confirma la existencia de múltiples caminos que conducen al fenotipo del asma.[18]



Rol del epitelio de la vía aérea

Las células epiteliales de la vía aérea tienen funciones que van más allá de las de barrera protección, secreción del moco y del clearance mucociliar, necesarias para la defensa del huésped.

Otras funciones defensivas del huésped incluyen la modulación de respuestas inmunes locales y la limitación de procesos inflamatorios por degradación o inhibición de mediadores pro-inflamatorios y proteínas. El epitelio puede responder a una gama de estímulos pro-inflamatorios produciendo mediadores biológicamente activos que también pueden influir en la inflamación de la vía aérea. Estos mediadores incluyen citoquinas y quemoquinas que actúan en el transporte y activación de las células inflamatorias, así como de los mediadores lipídicos y péptidos (incluyendo metabolitos del ácido araquidónico), endotelina-1, óxido nítrico y especies oxígeno reactivas. Así, con una comprensión mejorada de la biología de las células epiteliales de la vía aérea en sanos y enfermos, el concepto clásico del epitelio como barrera física entre el huésped y el ambiente ha sido sustituido por un concepto más complejo, en el cual las células epiteliales también actúan como moduladores centrales de la respuesta inflamatoria. Los mediadores inflamatorios, generados por el epitelio de la vía aérea tienen consecuencias múltiples, incluyendo el reclutamiento de leucocitos circulantes, regulación del tono, de las secreciones y promoción de la actividad antimicrobiana y antiviral.

Los mecanismos responsables de la activación de la célula epitelial no están bien entendidos; pero un número de estímulos incluyendo los agentes contaminantes del aire, los virus respiratorios, los aeroalergenos, los productos bacterianos, los eosinófilos y neutrófilos, y las citoquinas Th2 pueden activar las células epiteliales directamente o indirectamente. Las células epiteliales de la vía aérea y del intestino también expresan un canal del cloro (Gob-5) que es esencial para la hipersecreción del mucus y el hiperrespuesta de la vía aérea. Interesantemente, la expresión del factor de transcripción STAT6 en las células clara habilita la inducción IL-13-dependiente de hiperrespuesta de la vía aérea y de metaplasia de las células mucosas. Además, las células clara, secretan su proteína (CCSP), una de las proteínas más abundantes de la vía aérea y un inhibidor potente de la inflamación alérgica. Estos resultados indican que las células epiteliales de la vía aérea subespecializadas desempeñan roles distintos en controlar los aspectos importantes del fenotipo del asma. Otras respuestas potencialmente protectoras del epitelio incluyen la secreción de IL-10 y del factor beta de crecimiento (TGF), citoquinas que inhiben muchas respuestas inflamatorias.[22]

Células B, Mastocitos, Basófilos e IgE

La reacción de hipersensibilidad de tipo I se considera una causa importante de las exacerbaciones agudas del asma y puede contribuir a la inflamación crónica de la vía aérea. En estas reacciones, un antígeno unido a la IgE (y quizás otras clases del anticuerpo) rodea a los receptores de alta afinidad en los mastocitos o basófilos. Esta unión cruzada activa a las células para elaborar una variedad de productos, incluyendo la histamina, triptasa, quimasa, leucotrienos, factor activador de plaquetas y varias citoquinas (IL-4, IL-5, TNF α) que alternadamente promueven la

hiperrespuesta de la vía aérea, la hiperproducción de mucus, la activación de fibroblastos y la degradación de neuropéptidos. La activación mediada por IgE de mastocitos y basófilos y la presentación IgE facilitada del antígeno a las células T se consideran los mecanismos importantes de la fase temprana y de las respuestas de la tarde-fase tardía al alérgeno inhalado.[19]

Eosinófilos

Los eosinófilos secretan gran cantidad de mediadores inflamatorios incluyendo, proteínas, enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, metabolitos y citoquinas. Estos mediadores son capaces (directa o indirectamente) de causar broncoespasmo, hiperreactividad de la vía aérea y la hipersecreción de mucus. Los eosinófilos han sido considerados previamente como la célula efectora más importante en el asma, ya que su número aumenta dramáticamente en las vías aéreas de los pacientes asmáticos, 4 a 24 horas posterior a la exposición de alérgenos en aerosol y coincide con el desarrollo de la fase tardía de la respuesta asmática. En segundo lugar, el número de eosinófilos también aumenta en las secreciones de la vía aérea durante las exacerbaciones del asma inducidas por el retiro de los corticoesteroides y en las secreciones y en la pared de la vía aérea en casos fatales de asma. En tercer lugar, hay una relación entre la eosinofilia de la vía aérea y la severidad del asma.

Finalmente, los efectos beneficiosos de los corticoesteroides en asma se presume se debe a los efectos eosinofilopénicos de estas drogas. Aunque los productos secretados por los eosinófilos tales como la proteína básica mayor, la proteína catiónica del eosinófilo, y peroxidasa pueden inducir hiperrespuesta de la vía aérea bajo algunas condiciones; numerosos estudios demuestran que los eosinófilos tienen poca o nada contribución de hiperrespuesta de la vía aérea o a la metaplasia de las células epiteliales. Así, los datos actuales de modelos experimentales indicarían que los eosinófilos pueden potenciar el asma, pero no se requerirían para la expresión de la enfermedad.[20]

Neutrófilos

El papel de los neutrófilos en la inflamación de la vía aérea en asma ha sido clarificado por estudios recientes. El número de los neutrófilos está aumentado en las secreciones y biopsias tanto en el asma aguda como en el asma crónica. La elastasa de los neutrófilos, la catépsina G, y la proteinasa 3 son secretados por neutrófilos y son mediadores importantes de las células epiteliales y de la degranulación submucosa. Así, los neutrófilos pueden potenciar el asma, particularmente exacerbaciones agudas, induciendo la hipersecreción y posiblemente aumentando permeabilidad bronco-vascular. La acumulación anormal de neutrófilos en las vías aéreas durante exacerbaciones agudas puede ser mediada por la secreción de IL-8 de las células epiteliales de la vía aérea activadas por la exposición del virus o del antígeno. Las moléculas de adhesión como el VCAM-1, ICAM-1 y ciertas integrinas son fundamentales en el tráfico de leucocitos hacia la vía aérea.[21]

Macrófagos

Los macrófagos pueden estar implicados en la inducción y en la fase efectora de la respuesta inmune en asma. En la fase de la inducción, los macrófagos podrían funcionar de varias maneras, incluyendo el procesamiento, la presentación de antígenos y la secreción de hormonas inmunoestimuladoras.

En la fase efectora, los macrófagos podrían funcionar como las células citotóxicas y como las células efectoras capaces de secretar una gran cantidad de mediadores proinflamatorios incluyendo citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico y proteasas. Los macrófagos alveolares de pacientes asmáticos son activados fenotípicamente y funcionalmente, pero las consecuencias de esto para la inflamación aguda y crónica de la vía aérea en el asma no están totalmente aclaradas. La evidencia de la importancia de los macrófagos activados en la vía aérea es indirecta y viene de los estudios que han demostrado que los efectos beneficiosos de corticosteroides pueden ser mediados por la regulación de ellos. Los macrófagos de sujetos asmáticos pueden ser estimulados por alérgenos específicos para aumentar la proliferación de las células T y para aumentar la secreción de IL-5 por las células periféricas de la sangre CD4. Esto es lo opuesto a lo que ocurre en condiciones normales. Así, las hipótesis proponen que existiría una falla en la regulación de la célula T mediada por macrófagos y sería un factor importante en la proliferación de la célula T y en la activación del asma. El papel exacto del macrófago en la disregulación inmune del asma aún no se conoce.

Músculo liso e hiperreactividad

Las medidas de la tensión isométrica en tejido del músculo liso de la vía aérea de pacientes asmáticos no han demostrado evidencia de aumento de la fuerza, sino que las pocas medidas isotónicas que se han hecho han demostrado acortamiento aumentado de esos tejidos. Tales aumentos en el acortamiento isotónico podrían resultar de alteraciones en el aparato contráctil o matriz extracelular. Los cambios en geometría de la vía aérea como la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso y el edema de la mucosa pueden producir un aumento mayor de su resistencia frente a un mismo acortamiento. Los estudios de las células del músculo liso de la vía aérea en cultivos han identificado varios mitógenos potenciales. Las células cultivadas del músculo liso de la vía aérea del fenotipo secretor proliferativo secretan citoquinas, incluyendo GM-CSF, y expresan moléculas de adhesión tales como ICAM-1 y VCAM-1. Estos efectos, pueden contribuir a la persistencia de la inflamación crónica en asma. La relajación del músculo liso bronquial en el asma frente a los B2 adrenérgicos está disminuida por efecto del aumento en la expresión de la proteína G, inducido por las citoquinas.[23]

Mecanismos de la hipersecreción del mucus

La hipersecreción del mucus en asma representa los efectos combinados de la hipersecreción de las glicoproteínas de las células epiteliales de la vía aérea y de las células submucosa, de la pérdida excesiva de proteínas del plasma hacia la vasculatura bronquial, acumulación de productos de la lisis de la célula (ej: DNA y actina) y clearance mucociliar anormal.

Se han medido las concentraciones aumentadas de las proteínas del plasma en secreciones de la vía aérea de pacientes con asma. El clearance mucociliar está

anormalmente reducido en los pacientes asmáticos y la causa es multifactorial, esto exacerba las consecuencias de la hipersecreción del mucus.[24]

Nervios y mediadores neurogénicos

Los pulmones están altamente inervados y mediadores, hay evidencia que hay puntos de interacción importantes entre mecanismos neurales e inmunológicos de inflamación y así mediadores peptidérgicos, colinérgicos, adrenérgicos y otros neurogénicos y sus receptores pueden contribuir a modular el tono e incluso la inflamación de la vía aérea. En las vías aéreas, la inflamación neurogénica produce en respuestas a la liberación de taquininas que actúan en receptores específicos del sistema no-adrenérgico no-colinérgico (NANC). Los efectos excitatorios de NANC (eNANC) son mediados por la liberación de taquininas tales como neurokinina A y sustancia P que actúan en los receptores NK1 y NK2. En general, los receptores NK1 median en la secreción de las glándulas mucosas, la extravasación del plasma, la vasodilatación, y la adherencia del leucocito, mientras que los receptores NK2 median la contracción del músculo liso de la vía aérea. Los efectos inhibitorios de NANC (iNANC) son mediados principalmente por el Péptido Vasoactivo Intestinal y el óxido nítrico. La evidencia para la participación del sistema de NANC en el asma, viene de los estudios que demuestran que los pacientes asmáticos desarrollan broncoconstricción después de inhalar neuroquinina A o la sustancia P. Estas taquininas son degradadas por la endopeptidasa neutral (NEP), que es activa en el epitelio de la vía aérea. Un desbalance entre la actividad de la taquinina y la actividad del NEP se ha postulado como mecanismo fisiopatológico del asma. La infección por Virus Sincicial respiratorio altera drásticamente el desarrollo del sistema NANC, favoreciendo la expresión de sus funciones excitatorias.[22]

Remodelación de la vía aérea

La remodelación de la vía aérea es un término que describe los cambios estructurales en la vía aérea. Estos cambios incluyen la metaplasia de células epiteliales, el depósito de colágeno en el espacio subepitelial, la hiperplasia del músculo liso de la vía aérea y la proliferación de glándulas submucosas. El resultado neto de estos cambios es engrosamiento de la pared de la vía aérea, e implica vías aéreas mayor y periférica. El engrosamiento de la vía aérea es evidente en estudios anatomopatológicos y en estudios radiográficos.

Una amplia gama de mediadores y factores del crecimiento han estado implicados en la patogénesis de la remodelación de la vía aérea en el asma. Particularmente las citoquinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-11, o IL-13 serían responsables de muchos de los cambios patológicos típicos del asma. El patrón del cambio patológico varía con cada citoquina. Los cambios en las células mucosas del epitelio son prominentes con la sobre expresión de IL-4, 5, 9 y 13; mientras que el depósito de colágeno y la hipertrofia de la musculatura se deberían a IL-11 y 13. Además, entre las citoquinas TH2 la IL-13 es la más potente y pleotrópica en causar el fenotipo asmático.

Se han hecho progresos significativos en la determinación del mecanismo de la hiperplasia de las células mucosas epiteliales; según lo observado IL-9 e IL-13 han emergido como factores importantes y estas moléculas se han demostrado que

interactúan con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para mediar sus efectos.

La remodelación en el asma, puede tener por lo menos tres consecuencias distintas.

Primero, un engrosamiento moderado de la pared bronquial, que tienen poco efecto en la resistencia basal de la vía aérea, puede afectar profundamente el estrechamiento de la vía aérea causado por el acortamiento del músculo liso y contribuir a la hiperrespuesta bronquial.

En segundo lugar, por este mecanismo se puede explicar la ocurrencia de obstrucción bronquial persistente e incompletamente reversible en un subgrupo de pacientes asmáticos.

Tercero, la vascularidad aumentada de la pared de la vía aérea, junto con la hiperplasia de las células mucosas epiteliales y la hipertrofia de las células submucosa pueden amplificar la secreción del mucus y la salida de la proteína del plasma responsable de la formación de tapones de mucus que obstruyen comúnmente los bronquios en las exacerbaciones severas del asma. Los efectos del tratamiento del asma en la vía aérea remodelada son en gran parte desconocidos porque los resultados de la remodelación son difíciles de medir. La biopsia estudia solamente cambios en las vías aéreas grandes y es limitada por ser invasiva. Hay un interés creciente en las técnicas radiográficas para medir el calibre de la vía aérea. El Helio 3 hiperpolarizado es un agente gaseoso de contraste que proporciona una nueva técnica para la proyección de imagen en resonancia magnética en asma. Los estudios preliminares han demostrado que este método puede detectar broncoconstricción inducida por metacolina, y puede ser útil para determinar los efectos del tratamiento en el estrechamiento de la vía aérea secundaria a la remodelación.[23]

Fenotipos del asma de difícil control

Se han descrito diferentes fenotipos [1, 5, 6] del asma de difícil control:

1. Asma lábil tipo 1

Asma con una variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo superior al 40% durante más del 50% del tiempo por lo menos 150 días, pese a estar utilizando corticoides inhalados a dosis máximas (1500 mcg. de beclometasona o equivalentes). Algunas crisis pueden desarrollarse en menos de 3 horas.

2. Asma lábil tipo 2

Asma aparentemente bien controlado, pero que presenta exacerbaciones agudas súbitas que se instalan en menos de 3 horas sin desencadenante aparente [7].

3. Asma resistente a corticoides

Es aquella que el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo no mejora más del 15% después de 15 días de tratamiento con 40 mg de prednisona por día y otros 15 días con el doble de la dosis (Prueba de Brompton, tiene evidencia grado C). Esta prueba debe realizarse en pacientes que no logren control adecuado con dosis máximas de corticoides inhalados. La resistencia a este fármaco se debe entre otras causas a que no puede acceder con facilidad a las zonas de inflamación bronquial, generalmente en la pequeña vía aérea.

4. Asma dependiente de corticoides

Es aquella que solo se logra controlar con dosis medias y altas de corticoides sistémicos, con los consiguientes efectos adversos

5. Asma casi fatal

Se lo define como paro respiratorio debido a un cuadro de exacerbación aguda de asma con PaCO₂ mayor a 50 mmHg o al asma que requiere de soporte ventilatorio. La pobre percepción de la disnea es un factor predisponente de asma casi fatal, ya que la mayoría de los pacientes presentan una respuesta hipóxica disminuida que se acompaña de un bloqueo de la percepción de la disnea. Esto sugiere que existe una disfunción en estos mecanismos de defensa. La negación, la ansiedad y la somatización son hallazgos psicológicos frecuentes en estos pacientes. Es importante destacar que el 42% de los pacientes con asma casi fatal presentan un asma leve o moderado. En consecuencia, no debemos asociar que todo asma casi fatal es un asma severo.

El asma casi fatal puede presentarse:

- Con un comienzo súbito de una crisis rápidamente progresiva
- Con un comienzo lento, con progresivo deterioro de los síntomas y de la función pulmonar

Los pacientes del primer grupo muestran una incidencia más alta de paro respiratorio y a menudo se presentan con severa acidosis mixta y extrema hipercapnia; se recuperan rápidamente y se extuban a las pocas horas. A su vez tiene ausencia de secreciones en la vía aérea, a diferencia del grupo de inicio lento en donde las secreciones son copiosas y viscosas; este grupo de lento comienzo se asocia más frecuentemente a una terapéutica inadecuada u pobre compliance [8].

Diagnóstico de Asma de Difícil Control

El diagnóstico correcto se emite cuando falla la respuesta al tratamiento apropiado y ajustado a la gravedad clínica. Pero muchas enfermedades pueden simular el asma de difícil control y otras pueden exacerbarlo. Por este motivo para garantizar el diagnóstico correcto se deben cumplir determinados requisitos que confirmen el diagnóstico de asma y que descarten otras patologías.

Confirmar el diagnóstico de asma

Se debe evaluar la limitación al flujo aéreo mediante espirometría (VEF₁, VEF₁/CVF), curva flujo- volumen, PEF y prueba de broncoprovocación cuando sea necesario. En niños menores de 5 años, quienes no son capaces de realizar una espirometría podría ser de utilidad la medición de resistencia en la vía aérea. Los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión de monóxido de carbono ayudan a identificar otros diagnósticos. Los pacientes asmáticos pueden tener la difusión de monóxido de carbono elevada, mientras que su disminución sugiere enfisema, enfermedad intersticial o enfermedad vascular pulmonar

Considerar diagnósticos diferenciales

Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias o no, que puedan presentar síntomas similares. Por ello es necesario analizar cuidadosamente los criterios empleados para establecer así el diagnóstico de asma.

Las enfermedades que con mayor frecuencia están involucradas son la alveolitis alérgica extrínseca, la neumonía eosinofílica crónica (teniendo en cuenta que el 40 al 50% de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica son asmáticos y que el asma es particularmente grave en este contexto) las bronquiectasias (tener en cuenta que las micosis bronco-pulmonar alérgica se asocia a asma y bronquiectasias), la embolia pulmonar y los cuadros obstructivos de las vías aéreas altas (incluyendo disfunción de las cuerdas vocales, tumores laringotraqueales, síndrome de ansiedad con hiperventilación, los cuerpos extraños, laringomalasia y las malformaciones traqueobronqueales [10]).

Algunas enfermedades no respiratorias, como la insuficiencia cardíaca izquierda, pueden inducir confusión con el diagnóstico.

Diagnósticos diferenciales

1. Fibrosis quística

La fibrosis quística también conocida como mucoviscidosis, es una enfermedad frecuente que afecta al organismo en forma generalizada, causando muerte prematura. La dificultad para respirar es el síntoma más común, emergente de infecciones pulmonares crónicas, las cuales pueden mostrarse resistentes al tratamiento con antibióticos y otros fármacos. La fibrosis quística es un trastorno multisistémico que causa la formación y acumulación de un moco espeso y pegajoso, afectando fundamentalmente a pulmones, intestinos, páncreas e hígado. Asimismo, se caracteriza por la presencia de una alta concentración de sal (NaCl) en el sudor, lo que sentó las bases de la prueba estándar para este diagnóstico: el examen de electrolitos del sudor. El mismo evalúa, entre otros iones, los niveles de cloruro excretados. Una variedad de síntomas, incluyendo infecciones sinusales, disminución del crecimiento, diarrea son el resultado de los efectos de la fibrosis quística sobre los distintos órganos. Se trata de una de las enfermedades fatales más comunes. Su prevalencia es mayor entre caucásicos; una de cada 25 personas de ascendencia europea es portadora asintomática de un gen para fibrosis quística, siendo la enfermedad genética heredable más frecuente entre esta población. Y aproximadamente una de cada 25 personas es portador sano heterocigoto. Los afectados pueden ser diagnosticados mediante pruebas genéticas prenatales; también por screening neonatal o, durante la infancia temprana, por la mencionada prueba del sudor. No existe cura para la fibrosis quística, sin embargo hoy en día existen tratamientos en los que se puede tener una vida completamente normal alargando la misma un 25 %. La supervivencia media para estos pacientes se estima en 35 años, alcanzando valores más altos en algunos países (57,8 en EE.UU.). En casos severos, el empeoramiento de la enfermedad puede imponer la necesidad de un trasplante de pulmón.

La fibrosis quística es causada por una mutación en un gen llamado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Este gen interviene en la producción de sudor, jugos gástricos, y moco. Aunque la mayoría de las personas sanas tienen dos copias funcionales del gen, sólo una es necesaria para impedir el desarrollo de fibrosis quística. La fibrosis quística se desarrolla cuando ninguno de estos genes opera normalmente. En consecuencia, se la considera una enfermedad autosómica recesiva. El nombre fibrosis quística se refiere a los procesos característicos de cicatrización (fibrosis) y formación de quistes dentro del páncreas, reconocidos por primera vez en los años 1930.

La enfermedad pulmonar resulta del bloqueo de las vías aéreas más pequeñas con el moco espeso característico de la fibrosis quística. La inflamación y la infección producen daño a los pulmones y cambios estructurales que conducen a una variedad de síntomas. En las etapas iniciales, comúnmente se presentan tos incesante, producción copiosa de flema, y una disminución en la capacidad aeróbica. Muchos de estos síntomas ocurren cuando ciertas bacterias (fundamentalmente, *Pseudomonas aeruginosa*) que normalmente viven en el moco espeso, crecen en forma descontrolada y causan neumonía. En estados avanzados de la fibrosis quística, los cambios en la arquitectura del pulmón producen dificultades respiratorias crónicas.

Otros síntomas incluyen expectoración de sangre o esputo sanguinolento, dilatación crónica de los bronquios o bronquiolos (bronquiectasia), elevación de la presión sanguínea en el pulmón, insuficiencia cardíaca, sensación de no estar recibiendo suficiente oxígeno o disnea, insuficiencia respiratoria y atelectasia; podría requerirse soporte ventilatorio. Además de las infecciones bacterianas más comunes, las personas con fibrosis quística desarrollan con mayor facilidad otros tipos de enfermedades respiratorias. Entre éstas se encuentra la aspergilosis broncopulmonar alérgica, caracterizada por una respuesta de hipersensibilidad ante un hongo (moho) ordinario del género *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*), que agudiza los problemas respiratorios. Otro ejemplo es la infección con el complejo *Mycobacterium avium*, grupo de actinobacterias emparentadas con *Mycobacterium tuberculosis*, que puede ocasionar daños mayores al pulmón, y que no responde a la terapéutica con antibióticos convencionales.[25, 26, 27]

2. Bronquiectasias

La bronquiectasia es una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial, encargado de conducir el aire desde la tráquea hasta la unidad funcional respiratoria (alvéolo pulmonar), que puede ser localizada o generalizada. Puede ser congénita, aunque en la mayor parte de los casos es adquirida durante la vida por diversas causas:

- Tuberculosis pulmonar
- Infecciones respiratorias en la infancia: La infección es la causa más frecuente. El adenovirus, que origina el resfriado común y otras afecciones, y el virus de la influenza, son los principales agentes que lo producen. También las infecciones bacterianas. Otras causas frecuentes son la obstrucción bronquial (por aspiración de cuerpos extraños en niños o tumores benignos en adultos).
- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencias
- EPOC
- Asma

En ocasiones son congénitas y acompañan a otras malformaciones, pulmonares o no. Comienza generalmente en la infancia aunque puede tener una evolución silenciosa por años o con síntomas banales de bronquitis. Son más comunes en jóvenes. En ancianos son secundarias a otras enfermedades. Son más frecuentes en el sexo masculino.

Los diferentes procesos que ocurren en el organismo al presentarse este trastorno son la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial, acúmulo de secreciones espesas, a veces purulentas, que cierran las vías aéreas más periféricas y alteraciones en la vascularización bronquial (producción o aumento del número de vasos) que pueden ocasionar hemoptisis de diferente gravedad.

Se pueden encontrar factores de riesgo que coadyuven su desencadenamientos tales como la sinusitis e infecciones de la boca, de donde se pueden aspirar bacterias; por aspiración de contenido gástrico, que arrastra gérmenes e irrita por su acidez, o de

gases tóxicos capaces de producir inflamación. También por la infección del hongo denominado *Aspergillus*, que produce una respuesta inmunitaria exagerada.

En la práctica clínica se observa una tríada clásica de síntomas.

- Expectoración crónica
- Episodios recurrentes de infección respiratoria.
- Episodios recurrentes de hemoptisis.

El tratamiento para la bronquiectasia es aplicar antibióticos y fisioterapia. La fisioterapia juega un papel muy importante, pero no se debe aplicar cuando hay esputo hemoptoico.[28, 29, 30, 31]

3. Estenosis traqueal y tumores traqueales

La estenosis traqueal puede dividirse según su origen congénito o adquirido; las congénitas son una rara anomalía en la que la mayoría de los casos publicados han sido fatales. Han sido comunicados diferentes tipos:

- puede afectar a un corto segmento traqueal (dos o tres anillos traqueales);
- una segunda variante es la forma en reloj de arena que generalmente afecta a la porción media de la tráquea, y
- estrechamiento de la porción distal de la tráquea en la que los cartílagos traqueales permanecen completos y es la denominada estenosis traqueal en cola de ratón.

Cada una de estas anomalías puede aparecer aisladamente o asociada con otras malformaciones. La variante de estenosis traqueal en forma de cola de ratón parece ocurrir particularmente con anomalías de la arteria pulmonar izquierda. Los síntomas de presentación suelen ser tos, disnea, episodios de cianosis y estridor. Cuando la estenosis es marcada, la sintomatología aparece en el neonato en forma de distrés respiratorio. El diagnóstico se basa en el estudio broncoscópico que verificará el estrechamiento ya sea medio o distal y también en las radiografías con medio de contraste acuoso que confirmarán este diagnóstico. El tratamiento depende de la intensidad de los síntomas. En estenosis moderadas lo mejor es una actitud expectante. Cuando la estenosis es moderada-intensa y causa distrés respiratorio o episodios de infección respiratoria o alteraciones en el crecimiento, deben ser tratadas quirúrgicamente. La resección de la estenosis es posible cuando afectan a cortos segmentos aunque existe el riesgo de reestenosis en el sitio de resección. Cuando el estrechamiento afecta a la tráquea y a los bronquios no existe posibilidad quirúrgica de corrección siendo la evolución inevitablemente fatal.

La estenosis traqueal adquirida es un problema relacionado con distintas etiologías de origen maligno o no maligno. La mayoría de las obstrucciones centrales de la vía aérea no malignas se producen por la formación de tejido de granulación en relación con la intubación endotraqueal, los tubos de traqueostomía o cuerpos extraños. De hecho, las estenosis tras intubación siguen siendo la indicación más frecuente de cirugía traqueal en la población adulta. En la actualidad, en un estudio prospectivo y controlado de la incidencia de estenosis mayor del 50% de la luz, aquélla fue de un 12% en las traqueostomías y de un 17% en las intubaciones translaringeas.

La presión del balón de neumotaponamiento es el principal mecanismo para la formación de una estenosis traqueal tras intubación, por su excesivo inflado, que puede producir isquemia de la zona y determinar una estenosis traqueal. La incidencia ha disminuido en las últimas décadas de forma notable debido al diseño más apropiado de los manguitos de neumotaponamiento.

Además, hay ciertos factores que pueden contribuir a incrementar el riesgo de desarrollar estenosis tras la intubación: intubación traumática o prolongada, reintubaciones y tubo endotraqueal excesivamente grande o sus movimientos. El conocimiento de todos estos factores es de la mayor importancia para evitar la aparición de esta lesión.

Finalmente, cabe reseñar que las estenosis traqueales que afectan gravemente a la función respiratoria son aproximadamente del 1%. [32, 33]

4. Cuerpos extraños

Aunque cualquier persona a cualquier edad está en riesgo de aspirar o ingerir accidentalmente cuerpos extraños, los niños entre los doce meses y los cinco años de edad, constituyen el grupo de mayor riesgo. Niños menores de cinco años representan el 84% de los casos y los menores de tres años suman el 73%. Diferentes factores explican este fenómeno. Los niños a esta edad, tienden a explorar ávidamente el mundo que los rodea e instintivamente introducen objetos en la boca. La inmadurez de la dentición y carencia de molares antes de los cuatro años de edad, dificultan la adecuada masticación de ciertos alimentos, además de la aún no apropiada coordinación del sistema neuromuscular que interviene en el proceso de deglución y protección de la vía aérea. No menos importante, aspectos de la vida cotidiana como los “buenos modales” o normas de comportamiento social, en ocasiones no son aprendidos o aplicados de manera adecuada por los niños, quienes frecuentemente corren o juegan mientras están comiendo o cuando tienen objetos en la boca. En términos generales, los cuerpos extraños más frecuentemente aspirados son materiales orgánicos vegetales como manís, variedades de nueces, almendras, zanahorias crudas (presentadas comercialmente en forma cilíndrica), uvas, salchichas, espinas de pescado, huesos de pollo, pedazos grandes de comida, semillas de frutas, palomitas de maíz, etc. Materiales inorgánicos, especialmente juguetes plásticos, siguen en la lista, aunque una amplia variedad de objetos han sido reportados en la literatura: dulces, clavos, “chinches”, clips, alfileres, baterías, piezas de joyería como aretes o cadenas, dardos, fragmentos de vidrio, dientes o prótesis dentales, entre muchos otros.

Los cuerpos extraños bronquiales tienden a dirigirse con mayor frecuencia al bronquio fuente derecho o distales a éste, por varias razones anatomofisiológicas: el diámetro del bronquio fuente derecho es mayor que el del bronquio fuente izquierdo. El ángulo de divergencia del bronquio fuente derecho respecto del eje traqueal es más agudo, mientras que el bronquio fuente izquierdo tiende a ser más abierto. Además, la carina está ligeramente desplazada a la izquierda de la línea media del eje longitudinal traqueal. En adición, el pulmón derecho usualmente maneja un mayor flujo de aire que el izquierdo a nivel de los bronquios fuente. Tres signos son altamente sugestivos de un cuerpo extraño traqueal:

- la “palmada audible” se detecta escuchando de cerca al paciente mientras inspira o tose con la boca abierta, oyéndose el golpe del cuerpo extraño contra las paredes de la tráquea.
- El “golpe palpable” es el equivalente al frémito táctil de los soplos cardíacos, en el que al colocar un dedo sobre la tráquea, se siente el golpe del cuerpo extraño al moverse dentro de la misma.
- La “sibilancia asmatoide” es una sibilancia audible directamente o con el fonendoscopio a nivel de la tráquea y que casi no se detecta en el tórax. De encontrarse estridor, puede ser bifásico si el cuerpo extraño está en la tráquea extratorácica o expiratorio si se encuentra en la tráquea intratorácica.
- La disfonía no es tan frecuente como en la localización laríngea y la severidad de la dificultad respiratoria depende del tamaño del cuerpo extraño y su capacidad de amoldarse a la anatomía de la tráquea.

La obstrucción de la vía aérea puede ser total y una traqueostomía de urgencia puede resultar completamente inútil. La presencia de un cuerpo extraño siempre debe ser diagnóstico diferencial en un paciente con historia clínica sugestiva de croup, Asma o infección del tracto respiratorio inferior y más aún, ante una historia de croup atípico o de duración prolongada o un episodio de exacerbación de Asma bronquial que no mejore con las medidas rutinarias. No debe ignorarse nunca una historia positiva de atoramiento. En adición, una historia negativa no debe descartar de entrada el diagnóstico. En ocasiones, niños mayores pueden negar enfáticamente un episodio de aspiración o ingestión de cuerpos extraños por temor a ser reprendidos.[34, 35]

5. Disfunción de las cuerdas vocales

La disfunción de cuerdas vocales (malfuncionamiento o movimiento paradójico de cuerdas vocales, discinesia laringea) se define como la aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambos, lo que produce una obstrucción de la vía respiratoria. De forma característica aparece en mujeres entre los 20 y 40 años de edad, pero también puede aparecer en la infancia, sobre todo en niños mayores y adolescentes. Es frecuente su presentación en personas deportistas, a veces en relación con la realización del ejercicio físico. El Asma se asocia muchas veces a esta entidad lo que favorece los errores diagnósticos como ocurrió en nuestro paciente, que fue tratado con frecuencia como laringitis, laringotraqueobronquitis o crisis de Asma. Existen otros factores que se asocian a la disfunción de cuerdas vocales como el reflujo gastroesofágico, la fibrosis quística y factores psicológicos como la ansiedad, los trastornos psiquiátricos, el estrés o los antecedentes de abusos sexuales.

Tradicionalmente se atribuyó a factores psicológicos. Sin embargo, la frecuente asociación con otras entidades, como el reflujo gastroesofágico, han puesto en duda esta etiología. Existe una hipótesis por la cual podría existir en estos pacientes una alteración del balance autonómico. Así, tras una agresión inflamatoria inicial, aparecería una hiperreactividad laringea, con alteración del balance autonómico, que si persiste en el tiempo y junto con la aparición de otros estímulos (psicológicos) darían lugar al cuadro.[36, 37]

6. Hiperventilación

7. Enf. pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Es una enfermedad pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas progresiva y en general no reversible. Esta causada por el humo del tabaco y produce como síntoma principal una disminución de la capacidad respiratoria que avanza lentamente con el paso de los años y ocasiona deterioro considerable en la calidad de vida de las personas afectadas.

Para diagnosticar EPOC se utiliza una prueba llamada espirometría que mide la capacidad funcional pulmonar. Los enfermos presentan un FEV1 post-broncodilatador menor al 80% y una relación FEV1/FVC menor a 70%.

Entre un 20% y un 25% de los fumadores desarrollan la enfermedad, pero se desconocen las causas de predisposición al desarrollo, aunque puede que sea un componente multifactorial que incluyan elementos ambientales como susceptibilidad individual.[38]

8. Secuela de tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar avanzada ocasiona la destrucción del parénquima pulmonar lo que se traduce a lo largo de los años en fibrosis pulmonar u obstrucción crónica de la vía aérea, con un tiempo promedio de inicio de los síntomas de 10 años. Los síntomas más frecuentes en el pulmón con secuela por tuberculosis pulmonar son hemoptisis, disnea y tos con expectoración o broncorrea. La función pulmonar en pacientes con secuelas de tuberculosis pulmonar, medida por espirometría, es normal entre 5% a 70%, y la alteración patológica más frecuente es el defecto ventilatorio no obstructivo, con relación directa entre el grado de restricción y el número de episodios de tuberculosis del paciente. Esta alteración espirométrica conlleva a la presentación de grados severos de insuficiencia ventilatoria en pacientes con pulmón destruido por la tuberculosis. En nuestro medio, entre los estudios que se han podido revisar, se encuentra que la alteración más frecuente es la obstructiva, en su mayoría en estadios leves. Hay estudios que demuestran que el empleo de broncodilatadores, del tipo salbutamol o bromuro de ipratropio, mejora la función pulmonar de los pacientes con alteración obstructiva, medido por el VEF1, el VEF1/CVF, el FEP o el FEF 25-75%, pero no se han realizado estudios que demuestren mejoría de la sintomatología. Esto se explicaría porque la obstrucción crónica de la vía aérea, secundaria a la tuberculosis, es similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC.[39]

9. Traqueomalacia

La traqueomalacia en un recién nacido definida como la debilidad y flacidez de las paredes de la tráquea, que está presente al nacer, ocurre cuando el cartílago de la tráquea no se ha desarrollado en forma apropiada. Las paredes de la tráquea son flácidas en lugar de ser rígidas. Debido a que la tráquea es la vía aérea principal, las dificultades respiratorias comienzan poco después del nacimiento. La traqueomalacia congénita es muy común. Los síntomas pueden ir de leves a severos y pueden

abarcar: ruidos respiratorios que pueden cambiar con la posición y mejorar durante el sueño, problemas respiratorios que empeoran al toser, llorar, alimentarse, o por infecciones de las vías respiratorias altas, respiración chillona, respiración ruidosa y acelerada

Un examen físico confirma los síntomas. Una radiografía del pecho puede mostrar estrechamiento de la tráquea al inhalar. Asimismo, se realiza una radiografía para descartar otros problemas.

La laringoscopia suministra un diagnóstico definitivo. Este procedimiento permite observar la estructura de la vía respiratoria y determinar cuán grave es el problema. La mayoría de los bebés responde bien al aire humidificado, la alimentación cuidadosa y a los antibióticos para las infecciones. A los bebés con traqueomalacia se los debe vigilar muy de cerca cuando tienen infecciones respiratorias. Con frecuencia, los síntomas de traqueomalacia mejoran a medida que el bebé crece. Rara vez, se necesita cirugía.[40, 41]

10. Enfermedades intersticiales pulmonares

En personas con enfermedad pulmonar intersticial, este tejido se vuelve rígido o cicatrizado y los sacos de aire no pueden expandirse tanto. Como resultado, no mucho oxígeno puede ingresar a los pulmones y, por lo tanto, al cuerpo.

Las enfermedades pulmonares intersticiales se pueden dividir en dos grandes grupos:

- I. Las que no tienen causa conocida (enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas)
- II. Las que tienen una causa identificable o que ocurren junto con otras enfermedades

Existen varios tipos de enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas; la fibrosis pulmonar idiopática es el tipo más común. Los tipos menos comunes comprenden:

- Neumonitis intersticial aguda
- Neumonía criptogénica organizada o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía intersticial linfocítica
- Neumonitis intersticial inespecífica
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial

Existen docenas de causas diferentes de la enfermedad pulmonar intersticial:

- Enfermedades autoinmunitarias (en las cuales el sistema inmunitario ataca al cuerpo) como el lupus, la artritis reumatoidea, la sarcoidosis y la esclerodermia
- Ciertas infecciones

- Ciertos medicamentos (como bleomicina, amiodarona, metotrexato, oro, infliximab, etanercept)
- Radioterapia al tórax para tratar cáncer de mama, linfoma y otros cánceres
- Trabajar con o alrededor de asbestos, polvo de carbón, polvo de algodón y polvo de sílice

El consumo de cigarrillo puede aumentar el riesgo de desarrollo de algunas formas de la enfermedad pulmonar intersticial y puede igualmente empeorarla.

La dificultad respiratoria es un síntoma clave de enfermedad pulmonar intersticial. Al principio, la dificultad para respirar no es severa y se puede notarla sólo con el ejercicio, subiendo escalas y otras actividades esforzadas. Con el tiempo, se notara mientras se está bañando o vistiendo y luego mientras está comiendo o hablando. La mayoría de las personas con esta afección también tienen una tos seca, lo cual significa que usted no expectora ninguna mucosidad ni esputo. El tratamiento depende de la causa de la enfermedad. Se recetan medicamentos antiinflamatorios, como corticosteroides o fármacos inmunodepresores, si una enfermedad autoinmunitaria está causando el problema.

En caso de que no haya un tratamiento específico para la afección, la terapia está encaminada a hacer que usted esté más cómodo y apoyar la función pulmonar.[42]

11. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una alteración "multisistémica", que no solo afecta al corazón, órgano especialmente protagonista del síndrome, sino que compromete casi simultáneamente al sistema vascular, la función renal y los sistemas nerviosos autonómicos, músculo-esquelético y neuro-endocrino. Los principales síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea y sus variantes (disnea paroxística nocturna, ortopnea), tos nocturna, sibilancias, edemas, astenia, anorexia, letargia. La disnea suele aparecer cuando se realiza un esfuerzo físico (disnea de esfuerzo).[43, 44] Los signos relacionados con la insuficiencia cardíaca son:

- Edemas.
- Ingurgitación de las venas yugulares.
- Ascitis
- Hepatomegalia
- Sibilancias, estertores húmedos, crepitantes.
- Pulso rápido, de amplitud a veces alternante
- Latidos anormales en el tórax, sobre el corazón.
- Adelgazamiento indebido.
- Pérdida de masa muscular

12. Alveolitis alérgica extrínseca

La alveolitis alérgica es un síndrome que comprende un grupo de enfermedades, caracterizado por la respuesta pulmonar a la inhalación repetida de una variedad de polvos orgánicos u hongos, causando una respuesta inmunitaria. Existen tres formas clínicas:

- Aguda
- Subaguda
- Crónica

La alveolitis alérgica extrínseca, también llamada neumonitis por hipersensibilidad, son un conjunto de enfermedades pulmonares difusas en las que la reacción inmunitaria y la respuesta de los tejidos, ocurren en el bronquiolo terminal, alvéolo o intersticio pulmonar, respetando las vías aéreas de mayor calibre. La alveolitis alérgica extrínseca cursa con inflamación de estas estructuras junto con la formación de granulomas y pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar. No pertenecen a las neumonitis por hipersensibilidad el asma bronquial desencadenado por hipersensibilidad a sustancias orgánicas.

En la mayoría de los casos la alveolitis alérgica extrínseca es una enfermedad profesional o está relacionada con el ambiente en el que se desenvuelve el enfermo. Los trabajadores expuestos a las sustancias que provocan neumonitis por hipersensibilidad tras su exposición realizan actividades en las industrias de cinco clases de productos principales como:

1. Proteínas séricas y excrementos: excrementos de aves, proteínas de la orina de ratas, abonos para setas (*Thermoactinomyces*, bacterias y protozoos).
2. Paja y cereales: caña de azúcar, corcho, serrín y heno enmohecidos, esparto, cebada y malta enmohecidos, trigo y otros cereales, polvo de grano de café, techos de paja (todos ellos contaminados por hongos).
3. Maderas: pulpa de madera enmohecida (*Alternaria*), corteza de arce húmeda.
4. Alimentos y pieles: mohos de queso, harina de pescado, polvo de las pieles de astracán y zorro.
5. Enzimas industriales, sistemas de aire acondicionado e isocianatos: detergentes enzimáticos (*Bacillus subtilis*), polvo de pimentón (*Mucor*), aerosoles de agua contaminada (hongos), partículas de acondicionadores y humidificadores (*Actinomyces*), espuma, adhesivos y pinturas (isocianatos), sulfato de cobre.

En la patogenia de la enfermedad interviene reacciones de hipersensibilidad tipo III (fenómeno Arthus) y reacción tipo IV. Las lesiones de la AAE son el resultado de múltiples eventos inmunitarios y no inmunitarios. Los macrófagos alveolares pueden ser activados directamente por inmunocomplejos, por componentes del complemento y por productos derivados de la inflamación tisular. Los linfocitos T sensibilizados producen linfocinas que activan al macrófago y aumentan la formación de granulomas. Es importante la asociación de la enfermedad con el sistema HLA por lo que existe un componente hereditario de predisposición a padecer la enfermedad aumento de la prevalencia del HLA-B12, HLA-BW40 y HLA-DRW3. La alveolitis alérgica extrínseca puede tener un curso agudo, subagudo y crónico, dependiendo de la forma e intensidad de la exposición.

- En exposiciones intermitentes se producen cuadros agudos que aparecen de cuatro a seis horas después de la exposición antigénica y consisten en tos, disnea, fiebre, malestar general, escalofríos y artromialgias, que desaparecen gradualmente en las siguientes 24 horas, aunque algunos síntomas pueden persistir durante varios días. Cuando estos síntomas se repiten frecuentemente, el enfermo presenta anorexia y pérdida de peso que están en relación con la severidad de los síntomas. Es curioso que los pacientes con alveolitis alérgica no presenten broncoespasmo o asma, aunque sí pueden presentar insuficiencia respiratoria.
- En exposiciones menos intensas pero continuadas, como los criadores de aves, aparece más frecuentemente tos seca, disnea de esfuerzo, astenia, anorexia y pérdida progresiva de peso. Algunos síntomas mejoran durante el fin de semana, reapareciendo los lunes cuando comienza la semana laboral. En la exploración física sólo se aprecian crepitantes en la auscultación, y en fases avanzadas signos de hipertensión pulmonar y de fallo cardíaco derecho.

Existen datos inespecíficos y específicos. Entre los inespecíficos encontramos leucocitosis en las formas agudas, a veces eosinofilia en el análisis de sangre. La hipergammaglobulinemia, excepto de IgE, es casi universal. Entre los datos específicos resalta el hallazgo de anticuerpo específico contra el antígeno de la partícula orgánica inhalada, las manifestaciones radiológicas y el lavado broncoalveolar.[45, 46]

Identificar comorbilidades y factores exacerbantes

En ocasiones el paciente presenta comorbilidades que comparten síntomas con el asma y que pueden pasar desapercibidas y retrasar el diagnóstico y tratamiento.

El 75 al 80 % de los pacientes presentan rinitis estacional o perenne y 7 al 15% padece de sinusitis nasal. Un tratamiento adecuado de estos cuadros mejora los síntomas del asma.

Otras patologías concomitantes muy frecuentes son la sinusitis hiperplásica eosinofílica y el reflujo gastroesofágico. La prevalencia del reflujo gastroesofágico entre los asmáticos varía de un 15- 72 % según el procedimiento empleado para el diagnóstico. Los pacientes con asma y reflujo presentan un peor control del asma, se asume que al realizar tratamiento para el reflujo mejora efectivamente los síntomas asmáticos pero no la función pulmonar [11].

Hay factores de riesgo intercurrentes que agravan el asma, por ejemplo la exposición de forma permanente a un aeroalergeno al cual es sensible, o bien consumir habitualmente fármacos desencadenantes de asma. Estas situaciones remarcan la necesidad del interrogatorio minucioso acerca de los medicamentos que consume, haciendo hincapié en la utilización de ácido acetil salicílico u otro analgésico no

esteroideo (AINES) [47], ya que entre el 4 al 28% de los asmáticos pueden presentar exacerbaciones relacionadas al uso de AINES, en especial en aquellos pacientes que sufren poliposis nasal [12].

Debe considerarse que el tabaquismo acelera la disminución de la función pulmonar, aumenta la gravedad y disminuye la respuesta al tratamiento inhalado y a los esteroides sistémicos, reduciendo la posibilidad de controlar el asma [13].

Comorbilidades y Factores exacerbantes:

1. Rinosinusitis (presente en 15- 40% de los asmáticos) [15]

Desde 1920 hay reportes publicados que identifican a la rinosinusitis como un disparador para asma. Se Bresciani reportó que el 100% de los asmáticos severos esteroideo-dependientes y 88% de los pacientes con asma leve a moderada tuvieron tomografías anormales de senos paranasales. En otro estudio, esta relación también ha sido demostrada en el 27% de pacientes pediátricos hospitalizados por estatus asmático, en los que se encontraron alteraciones en radiografías de senos paranasales. Y hasta en un 50% de niños con asma, se ha encontrado rinosinusitis mediante endoscopia. Debido a que el manejo médico de la rinosinusitis resulta en mejoría en el asma concomitante, una relación causal entre RS y asma es una idea atractiva.[48, 49, 50] Existen un número de hipótesis que explican como es que esta relación existe

- Reflejos naso-faríngeo-bronquiales.
- Drenaje de células inflamatorias y mediadores a los pulmones.
- Inhalación de aire frío y seco y contaminantes ambientales.
- Inflamación respiratoria alta local que lleva a inflamación pulmonar.

2. Poliposis nasal (presente en 10- 15 % en los asmáticos) [18]

La frecuencia de pólipos nasales en la población mundial es incierta y variable dependiendo del medio geográfico, sin embargo, se ha visto que es más frecuente en pacientes con alérgica no tratada. Además se pueden presentar en individuos no alérgicos, con asma y mayores de 40 años. Aproximadamente el 30% de los enfermos con poliposis tienen asma (sobre todo el llamado asma intrínseco) y en asociación con el Síndrome ASA (Triada consistente en asma, pólipos nasales e intolerancia a la aspirina), pudiéndose presentar además sinusitis.[51, 52]

3. Reflujo gastroesofágico (su incidencia en los pacientes asmáticos varía según la técnica usada para el diagnóstico)

La prevalencia del reflujo Gastroesofágico en Asma está entre un 34 y 89% Los mecanismos potenciales que explican cómo el reflujo ácido en el esófago induce o exacerba la obstrucción del flujo aéreo en asmáticos son:

➤ Reflejo mediado Vagalmente

Definida como el reflujo gastroesofágico que estimula receptores de la mucosa esofágica induciendo bronco constricción y cambios de la resistencia de la vía aérea, alteraciones mediadas por el vago

➤ Reactividad bronquial aumentado

Estudios clínicos tendientes a demostrar la reactividad bronquial aumentada, encuentra que la dosis total de metacolina requerida para reducir el WEF1 en un 20% fue significativamente menor cuando se infundió ácido en el esófago, que cuando se colocó solución salina normal. La enfermedad por reflujo gastroesofágico empeora el asma por un aumento de la respuesta broncomotora a otros estímulos

➤ Microaspiración

La microaspiración esta asociada con importantes caídas del flujo espiratorio pico (PEF) en humanos. La respuesta a la infusión ácida es de rápida instauración, pH dependiente y mediadora vagamente, respuesta abolida por la vagotomía cervical bilateral en estudios experimentales en animales

➤ Macroaspiración

El evento aspirativo es difícil de demostrar teniendo en cuenta la poca sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales; la naturaleza intermitente de la aspiración por reflujo en la vía aérea, teniendo que utilizarse métodos más complejos como: La Fibrobroncoscopia o Intubación Traqueal, para la documentación de este hecho. Sin embargo son bien conocidos los efectos de la aspiración de contenido gástrico con la producción de: síntomas broncoobstructivos, abceso pulmonar, neumonía, edema pulmonar y fibrosis pulmonar. [53, 54]

4. Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño y el asma nocturna son dos enfermedades diferentes que comparten síntomas similares y con frecuencia superpuestos. Ambas pueden ser el resultado de un sueño fragmentado con despertares frecuentes y como consecuencia, provocan somnolencia excesiva durante el día. Del mismo modo, ambas pueden manifestarse por episodios recurrentes de ahogos, tos y apnea durante el período de sueño. Ambas comprenden despertares repetidos y alteraciones de los estadios del sueño que se asocian con limitaciones funcionales en el flujo aéreo y aumento de los esfuerzos respiratorios, acompañados de desaturación o labilidad en la pO₂. A esta similitud luego se agregan los síntomas y la patogenia coincidentes.

Los trastornos del sueño producen efectos adversos sobre el asma. El estrés oxidativo hipoxia/ reoxigenación en la apnea obstructiva del sueño promueve un estado inflamatorio. La función respiratoria es menor en la mañana temprano, al mismo tiempo que los pacientes con apnea obstructiva del sueño suelen experimentar cuadros apneicos de mayor frecuencia. Esto, explica el autor, se debe al mayor porcentaje de sueño REM durante ese mismo período. La función respiratoria también es menor durante el sueño REM, con una disminución en el volumen corriente y la capacidad funcional residual y más variación respiratoria,

predisponiendo a mayor labilidad en la oxigenación y ventilación. La hipoxia intermitente común en los pacientes con apnea obstructiva del sueño produce mayor disminución del VEF1 y la capacidad vital. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño y asma concomitantes tienen índices de flujo espiratorio pico inferiores. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es altamente eficaz en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño y los trastornos de la respiración durante el sueño. La CPAP también mejora los síntomas asmáticos en pacientes con apnea obstructiva del sueño y asma nocturna. Sin embargo, aclara el autor, la CPAP en asmáticos no apneicos no es eficaz y es más, puede empeorar la calidad del sueño. [55]

5. Obesidad

Las prevalencias de obesidad y asma se han incrementado ostensiblemente en las últimas décadas, lo que ha llevado a postular que ambas entidades pudiesen estar relacionadas. Si consideramos la existencia de estudios que demuestran que la obesidad precede y predice el desarrollo del asma (efecto de temporalidad), que a mayor grado de obesidad aumenta la gravedad del asma (efecto de dosis-respuesta), que la pérdida de peso (por dieta o derivación gástrica) mejora los síntomas del asma y que la obesidad coexiste con fenotipos intermedios de asma (púberes obesas con menarquia precoz), podemos finalmente plantear que la relación entre obesidad y asma sería de tipo causal. [56]

6. Menstruación

El empeoramiento del asma en mujeres que se encuentran en periodo premenstrual está documentado en un 30-40% de todas las mujeres asmáticas. La causa del asma premenstrual es poco conocida. La fluctuación de las hormonas sexuales en este periodo, sus proporciones relativas o ambas parecen ser una explicación posible, aunque hasta ahora ha sido imposible demostrarlo.

7. Enfermedad psiquiátrica

Los trastornos psiquiátricos más comunes en pacientes asmáticos son los trastornos depresivos y de ansiedad. En la práctica diaria, es posible que los pacientes asmáticos reciban tratamiento por el asma, pero es poco probable que reciban tratamiento para los síntomas psiquiátricos. No obstante, numerosos profesionales consideran que el tratamiento apropiado del asma podría resultar en una disminución de los síntomas psiquiátricos. Por otra parte, existe consenso acerca de que los síntomas psiquiátricos en pacientes asmáticos (al menos la depresión) deben tratarse a pesar de los riesgos del uso simultáneo de medicación para ambas patologías.

Los pacientes con asma pueden ser particularmente vulnerables al desarrollo del trastorno de angustia. De hecho, algunos autores han encontrado significativamente más síntomas de angustia y de fobia social entre pacientes asmáticos que entre la población general. Por otra parte, según un estudio, los síntomas de angustia fueron más comunes entre el grupo de tratamiento por guardia; sin embargo, este cuadro no parece ser un predictor importante de visitas por guardia en pacientes asmáticos. [57]

8. Tabaquismo

La exposición pasiva de los niños al humo del tabaco ha sido relacionada con un mayor riesgo de asma bronquial. Hay una evidencia concluyente de que el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo para la inducción de nuevos casos de asma, así como para incrementar la gravedad de la enfermedad en los niños afectados de ella.

Esta repercusión del tabaquismo pasivo en los niños se debe a que, por un lado, suelen permanecer largo tiempo en ambientes cerrados y por razones obvias, tienen un contacto más estrecho con adultos (en este caso fumadores); y por otra parte, a que presentan una inmadurez inmunitaria y del aparato respiratorio, que les hace incapaces de atenuar o neutralizar, aunque sea parcialmente, los daños de los agentes tóxicos presentes en el humo del tabaco. Además, a causa del menor calibre de sus vías aéreas, los niños respiran más rápido que los adultos y, en consecuencia, en el mismo tiempo, inhalan una mayor proporción de las sustancias tóxicas presentes en el aire que los adultos [58]

9. Enfermedad tiroidea

La patogénica de la relación entre el hipertiroidismo y el Asma de Difícil Control no es del todo conocida, podemos inferir varias causas: el aclaramiento aumentado de las teofilinas y de los glucocorticoides puede influir en algunos casos y la relación inversa entre la respuesta del músculo liso bronquial a los agentes betadrenérgicos y la función tiroidea. También se especula sobre una acción de las hormonas tiroideas sobre el árbol bronquial de forma directa o bien mediada por una disminución del catabolismo de las prostaglandinas en la zona pulmonar, potenciándose sus acciones en estos enfermos.[59]

10. Medicamentos: AINES, Estrógenos, IECA, Beta bloqueantes

La asociación entre sensibilidad a la aspirina, asma y pólipos nasales fue descrita inicialmente por Widal y colaboradores en 1922. La intolerancia a la aspirina se presenta con un cuadro clínico característico: en el transcurso de las 3 horas que siguen a la ingesta de aspirina o de la mayoría de las drogas antiinflamatorias no esteroides (AINE) que inhiben la ciclooxigenasa (COX) el paciente sufre una crisis de asma a menudo acompañada de rinitis, angioedema local o generalizado, irritación conjuntival, urticaria y *shock* anafiláctico. Los signos pueden aparecer aisladamente o en diversas combinaciones.

La incidencia de intolerancia a la aspirina (IA) en distintas poblaciones oscila entre 0.3% y 0.9%. En pacientes con asma, la frecuencia de IA suele ser más alta, del 2% al 23%. Cuando hay pólipos nasales en combinación con asma, la incidencia es más alta aún, de hasta un 78%; en cambio, en personas sólo con rinitis, se observa IA en sólo 0.7% a 2.6%. En pacientes con urticaria crónica la incidencia es del 23% al 28%. Las dos terceras partes de los pacientes con IA son mujeres; la aparición en familias es un fenómeno bastante raro y la enfermedad es muy infrecuente en niños. La atopia es un factor independiente de riesgo de asma por IA (AIA) con *odds ratio* (OR) de 2.80. [60]

Tratamiento apropiado y correcto cumplimiento

El paciente asmático debe estar adecuadamente tratado según su gravedad, el tratamiento debe incluir al menos corticoides orales o inhalados y agonista β_2 de acción prolongada; el médico debe investigar el cumplimiento del tratamiento y la adhesión al mismo cada vez que se encuentre ante una respuesta terapéutica inadecuada.

Diagnóstico de Asma de Dificil Control

En la definición propuesta de asma de difícil control el tratamiento es de importancia fundamental, así como la persistencia de síntomas y la limitación del flujo aéreo.

Es necesario considerar las siguientes variantes al realizar el diagnóstico según los criterios de la American Thoracic Society (ATS) y de la Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (SEPAR) [15, 16, 62, 63] los cuales distinguen criterios mayores y menores siendo positivo si hay 2 criterios mayores o un criterio mayor más uno menor.

Cuando se sospeche Asma de Dificil Control, se debe confirmar el diagnóstico, excluir otros trastornos con síntomas similares e investigar posibles factores agravantes. Cabe destacar que no existe protocolo diagnostico para el asma de difícil control que este consensuado internacionalmente.

Criterios diagnósticos de asma de difícil control según ATS y SEPAR

Criterios mayores

- Uso de corticoides orales continuos o durante más de 6 meses en el año en curso.
- Uso continuo de corticoides inhalados a dosis altas con un agonista β_2 de acción prolongada.

Criterios menores

- $VEF_1 < 80\%$ del predicho o variabilidad del FEM $> 20\%$.
- Uso diario de agonista β_2 de acción corta.
- Uso de ciclos de corticoides orales mas de 3 veces en el último año.
- Uno o más consultas en servicio de urgencia en el año.
- Haber presentado 1 episodio de asma con riesgo de muerte.
- Deterioro rápido de la función pulmonar al disminuir el tratamiento con corticoides.

Factores de riesgo para el desarrollo del Asma de Difícil Control

Se estima que el 5 al 10% de los asmáticos sufren de asma severo, sin embargo faltan estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del asma de difícil control [14, 15, 16, 61].

Existen estudios epidemiológicos que han examinado los posibles factores de riesgo para el desarrollo de asma severo, el ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma) [65, 66] demostró que el sexo femenino, el sobrepeso y la ausencia de atopía se asocian a una enfermedad más severa. El grupo de Leiden evidenció que las condiciones comórbidas asociadas a exacerbaciones frecuentes son enfermedades psicológicas, enfermedad sinusoidal, reflujo gastroesofágico, infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, apneas del sueño y enfermedad tiroidea [67]; desde el estudio TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens) [16] se analizaron los factores asociados al aumento del riesgo de exacerbaciones e internación hospitalaria siendo los mismos edades jóvenes, sexo femenino, índice de masa corporal mayor a 35 Kg./ m², FEV₁ post broncodilatador menor al 70% del predicho, historia de neumonía, diabetes, requerimiento de intubación por asma y 3 o más ciclos de corticosteroides en los últimos 3 meses [68]. Se realizó un score con puntaje que oscila entre 0 a 18, se considera de bajo riesgo un puntaje de 0 a 4, moderado riesgo de 5 a 7 y alto riesgo más de 8.

Tabla IV. **Riesgo de exacerbaciones en asma severo: Score TENOR**

	Variable	Puntaje
Edad en años	mas 60	0
	59- 50	1
	49- 35	2
	34- 18	3
Sexo	Masculino	0
	Femenino	1
Raza- Etnia	Caucásico	0
	No caucásico	2
BMI Kg./m ²	Menor 35	0
	Mayor 35	1
Función pulmonar FVC post β_2	Menor 70	0
	Mayor 70	2
Historia de neumonía	No	0
	Si	1
DBT	No	0
	Si	1
Cataratas	No	0
	Si	1
Intubación previa	No	0
	Si	1
Ciclo de esteroides En los últimos 3 meses	0	0
	1	1
	2	2
	3 o más	3
Nebulizaciones con Ipratropio	No	0
	Si	1
Corticoides sistémicos	Menos que diariamente	0
	Diariamente	1

BMI: índice de masa corporal
FVC: capacidad vital forzada

El score TENOR considera riesgo moderado con 5- 7 puntos y refleja un aumento de 3, 5 veces de hospitalización o recurrir al servicio de emergencias, un puntaje superior a 8 refleja un riesgo 12 veces mayor que en los pacientes con bajo score (igual o menor a 4)

El consumo de ácido acetil salicílico se ha asociado al asma más severo ya sea por número de exacerbaciones o por cambios de remodelación.

Actitud diagnóstica

Para llevar a cabo el diagnóstico de asma de difícil control, debe seguirse un protocolo reglado, pero no existe consenso internacional. La GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) propone una aproximación diagnóstica y la sociedad española de neumonología y cirugía torácica (SEPAR) [15] han publicado una normativa del manejo del asma de difícil control basada en los diferentes consensos y revisiones [16, 69]. 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

Primera visita

Debe realizarse una historia clínica, empezando por los síntomas, crisis, desencadenantes, incluyendo historial exposicional (doméstico o laboral) y comorbilidades, especialmente dirigidas a patología de reflujo gastroesofágico.

Exploraciones complementarias:

- Radiografía de tórax en 2 proyecciones
- Curva flujo volumen, con prueba de broncodilatadores. Si es normal y la respuesta a los broncodilatadores es negativa, plantear provocation bronquial inespecífica o monitorización domiciliaria con pico flujo. En este punto debe plantearse descartar la existencia de alguna forma de pseudoasma, especialmente si hubiera alteración de la rama inspiratoria de la curva flujo volumen.
- Descartar ansiedad- hiperventilación, incluso utilizando para ello estudios psicológicos con cuestionarios específicos.
- Iniciar el proceso educativo, especialmente el adiestramiento en el uso de inhaladores y determinación domiciliaria del pico flujo
- Clasificar la gravedad del asma e instaurar el tratamiento estimulando el cumplimiento

Segunda visita (7 a 30 días después)

Valorar la evolución, respuesta al tratamiento, cumplimiento, registro domiciliario del pico flujo y realización de espirometría con broncodilatadores. En caso de persistir la sospecha de Asma de Difícil Control y no se pudiera demostrar que fuera un falso, o de enfermedad con síntomas similares, realizar:

- Exploración funcional con determinación de volúmenes estáticos y difusión
- Análisis que incluyan inmunoglobulinas, IgE, p- ANCA y hormonas tiroideas
- Estudios de alérgenos mediante prick test o RAST
- Tomografía axial computada realizando cortes de alta resolución
- Estudio del reflujo, recurrir a pHmetría de 24 horas
- Test del sudor
- Fibrobroncoscopía
- Estudios de senos paranasales con TAC y consulta a especialista en otorrinolaringología, si fuera preciso.
- Estudios psiquiátricos

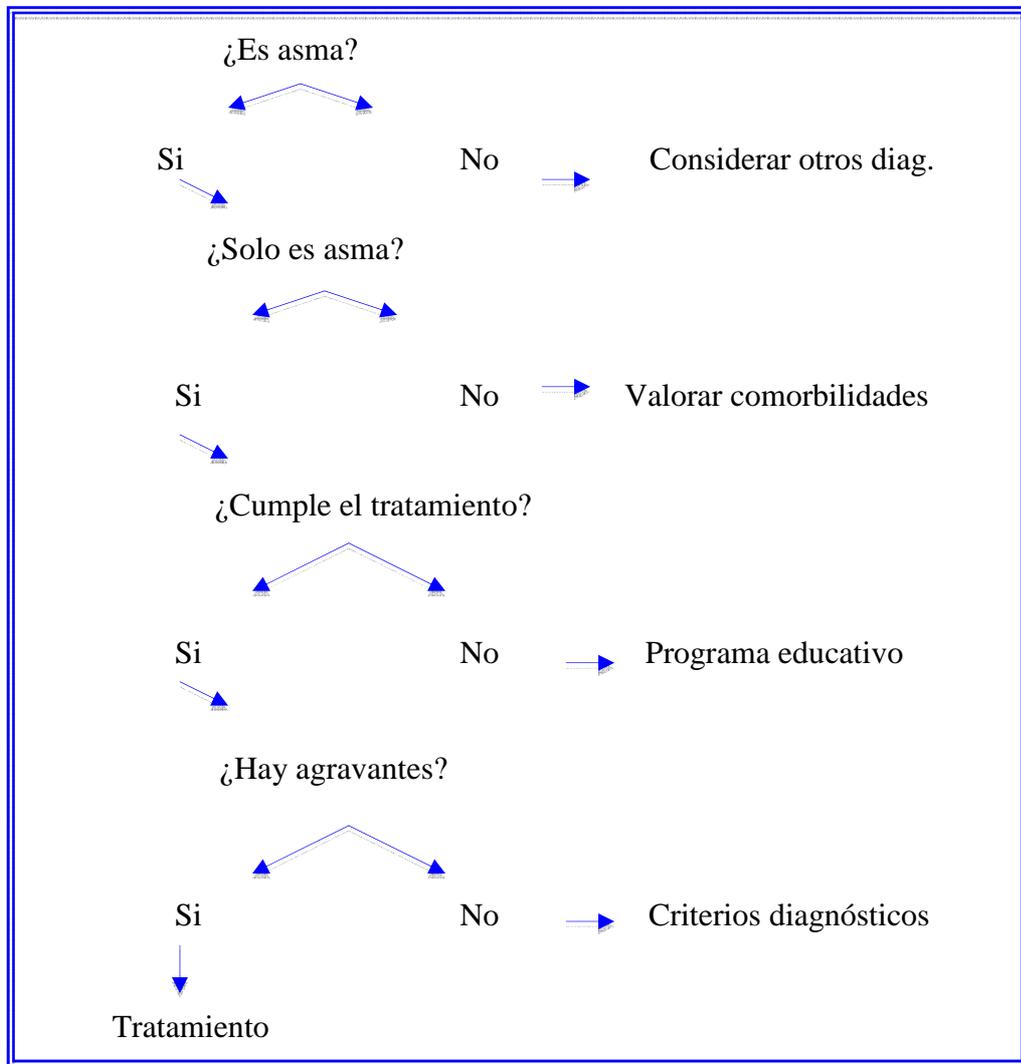
En este punto, el estudio debe comenzar por la prueba menos agresiva, reservando las más invasivas para el caso de que, una vez recibidas las primeras, todavía permanezca sin establecerse el diagnóstico definitivo.

Debe seguir manteniéndose el tratamiento ajustado al nivel de gravedad, así como la estrategia educativa.

Tercera visita (1 a 3 meses luego)

Valorar la respuesta, espirometría con broncodilatadores y evaluación de registros domiciliarios de pico flujo. Resultados de los estudios solicitados. Según algoritmo diagnóstico para confirmar que se trate de un verdadero Asma de Difícil Control (Tabla VI) [69]. Programar tratamiento y seguimiento.

Tabla VI. Algoritmo diagnóstico de Asma de Difícil Control.



Tratamiento del Asma de Difícil Control

Los diferentes consensos y normativas recomiendan el tratamiento escalonado del asma, adaptado a la gravedad de cada caso y con el objetivo de conseguir siempre el completo control de la enfermedad. Cuando éste no puede alcanzarse plenamente, se debe intentar obtener los mejores resultados posibles con los mínimos efectos adversos. Estas recomendaciones poseen aceptación universal, dado que esta basado en evidencia científica. Sin embargo no existen pautas claras y concensuadas internacionalmente para aquellos pacientes asmáticos que no logran adecuado control pese a encontrarse en el escalón terapéutico mas alto (Asma grave). La ausencia de concenso deriva en la poca investigación clínica en este escalón en comparación con los otros escalones y de las diferentes definiciones de Asma de Difícil Control.

Debe tenerse en cuenta que bajo el nombre de asma de difícil control se engloban varios fenotipos de asma, cuya común denominación se basa en la resistencia al tratamiento farmacológico.

El abordaje terapéutico incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos. La evaluación y el manejo terapéutico en estas condiciones deben realizarse en centros adecuados y por especialistas con experiencia [70, 71, 72].

Aspectos no farmacológicos

Incluyen la evaluación minuciosa de los factores que podrían contribuir a agravar la enfermedad. El manejo del paciente con asma de difícil control requiere en seguimiento médico frecuente y específico y es necesario considerar:

- El cumplimiento del tratamiento prescrito y su utilización de manera adecuada. Esto es necesario controlar en cada visita, ya que es frecuente la disminución o el abandono del tratamiento cuando los síntomas mejoran, así como los cambios en el modo de uso los dispositivos [72].
- Si usa medicamentos que agravan el asma [12].
- Si fuma. El tabaquismo, además de ser el principal agente etiológico de la enfermedad obstructiva crónica, puede inducir y agravar el asma, así como producir una respuesta disminuida a los glucocorticoides, tanto inhalados como sistémicos [73].
- Si presenta comorbilidades, el tratamiento de las mismas no ha demostrado ser eficaz en todos los pacientes con Asma de Difícil Control, ni garantizar la conversión de esta condición en asma controlable [74, 75].
- Si presenta patología psiquiátrica deben ser tratadas por un especialista [76].

- Si consume drogas ilícitas [77]
- Si trabaja con exposición a sustancias que afecten la evolución y la gravedad del asma, especialmente sustancias en polvo o gaseosas [78].
- Si se encuentra expuesto a aeroalergenos ambientales. Las medidas de control ambiental pueden disminuir la gravedad de la enfermedad asmática, estas medidas en la literatura posee una aceptación controvertida y su real eficacia pareciera ser terapéuticamente marginal [79, 80].

Tratamiento farmacológico

Tratamiento inicial

Inicialmente se debe indicar un tratamiento intensivo que incluya:

1. Corticoides inhalados en dosis elevadas (dipropionato de beclometasona más de 1000 mcg/ día o su equivalente en otro corticoide inhalado, dosis superiores a 800 mcg de budesonide ó 500 mcg de fluticasona).
2. Agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada 2 veces al día.
3. Corticoides orales (Ej. Prednisona 1 mg/ kilo de peso por día en niños y de 40 mg/ día en adultos por dos a cuatro semanas), su objetivo es conseguir el control de la enfermedad o la mejor respuesta posible.

Si tras la suspensión de los corticoides orales se observa deterioro clínico o funcional, se debe considerar la utilización prolongada y se podría agregar otros medicamentos en combinación. No hay datos publicados de la combinación terapéutica más efectiva, por lo cual se debe considerar cada caso en particular, monitorizando parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, y retirar agentes con el que no se ha obtenido respuesta para probar el siguiente.

Los anti-leucotrienos son una opción a agregar si no responde al tratamiento con corticoides inhalados y agonistas β_2 de larga duración, como la síntesis de leucotrienos es parcialmente independiente de los corticoides y su nivel ha sido reportado en el Asma Severo, es lógico considerar al anti-leucotieno una opción beneficiosa. Estas drogas se agregan al tratamiento del asma severo con mejoría en un porcentaje limitado, se evidencio mayor respuesta en pacientes tabaquistas, con intolerancia al acido acetil salicílico y en obesos.

El uso de Ipratropio (droga anticolinérgica) no hay evidencias que sostengan que su adición al tratamiento en asma de difícil control sea efectiva, recientemente se ha demostrado respuesta en pacientes con asma con esputo neutrofilico, se adjudica dicha respuesta a la presencia de polimorfismo Arg16Gly en los adeno- receptores β_2 .

Resistencia a los corticosteroides

Los motivos más frecuentes de la resistencia a los corticoides:

Farmacocinética

Puede deberse a la absorción incompleta por trastornos gastro- intestinales, al fallo en la conversión de la forma inactiva (prednisona) a la activa (prednisolona) por alteraciones enzimáticas, o a la rápida depuración por aumento de su metabolismo; en este caso debe considerarse otros fármacos que inducen el citocromo P 450 con la rifampicina, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital [81].

Anatómicas

A veces la remodelación bronquial es significativa y puede interferir en la actividad inflamatoria de los corticoides [82].

Moleculares

La alteración del receptor de glucocorticoides puede explicar un porcentaje significativo de casos de resistencia algunas de estas alteraciones son genéticas y otras adquiridas [83].

Inflamatorias

El aumento de ciertas citoquinas (IL2, IL 4, IL 13 y factor de necrosis tumoral alfa) en asma refractario, así como el desequilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores, y el tabaquismo, a través de efectos moleculares o promoviendo remodelación.

El perfil neutrofílica en el esputo inducido demostrado en el estudio ENFUMOSA (European Network for Understanding Mecanisms of Severe Asthma) [14] que evidencio aumento significativo del recuento de neutrófilos en el esputo de los pacientes con asma severo, en comparación con pacientes con enfermedad moderada, sin encontrar diferencia en el recuento de eosinófilos o citoquinas en el esputo. La persistente inflamación en estos pacientes fue reflejada por altos niveles de leucotrieno E4 y proteína X del eosinófilo en orina. También se demostró un aumento de la neutrofilia circulante en sangre periférica, explicándose por el efecto del tratamiento con corticoides por periodos prolongados que disminuye la apoptosis de los neutrófilos y producen un aumento de los neutrófilos circulantes en sangre periférica. Los riesgos potenciales según este estudio fueron el sexo femenino (relación 4,4/1), el tabaquismo, el índice de masa corporal elevado (mayor a 35), la exposición al acido acetil salicílico (la intolerancia a la aspirina se ha asociado a este tipo de asma severo) y factores ambientales relacionados que incluyeron las infecciones virales y la exposición a hongos especialmente *aspirgillus fumigatus* y *alternaria*.

Se evidencio que la atopía no es un predictor importante para el desarrollo de asma severo, ya que los pacientes en este estudio presentaron bajas

concentraciones de IgE sérica, baja positividad al prick test con aero- alérgenos y relación inversa respecto a historia familiar de atopía.

En otros estudios demostraron un aumento de la expresión de IL 8 (potente quimio- atractor de neutrófilos) y Interferón Gamma en la pared bronquial (a predominio subepitelial) de los pacientes con asma severo así como una disminución de IL 4 (sin encontrarse concentraciones diferentes de IL 5 y eotaxina), que nos recuerda un patrón inflamatorio de tipo TH 1 más típico de la inflamación neutrofílica responsable de los cambios que presentan el EPOC y la fibrosis quística.

La infección crónica con *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* han sido implicadas en el desarrollo de asma severo.

Como demostrar la resistencia a los corticoides

Se puede determinar la resistencia a los corticoides utilizando la prueba de Brompton, la cual consiste en administrar en los pacientes con $VEF_1 < \text{del } 75\%$ del teórico pero con una respuesta broncodilatadora positiva ($> \text{del } 15\%$ de mejoría del VEF_1 respecto a la inicial), un ciclo de corticoides orales (40 mg de prednisona en 2 tomas) durante 2 semanas, duplicando la dosis durante 2 semanas mas si no hubiese respuesta [84].

Si hay respuesta terapéutica con cualquier posología se intentara la disminución gradual de la dosis hasta alcanzar la minima que mantenga el mejor control posible. Es recomendable utilizar prednisona que es el metabolito activo de la prednisolona para soslayar posibles fallas en la conversión enzimática.

Tratamientos alternativos

Sales de oro

Varios estudios y un meta-análisis sobre sales de oro han demostrado alguna reducción en la dosis de corticoides orales sin modificar la función pulmonar, sin embargo este tratamiento puede presentar importantes efectos adversos como discrasias sanguíneas, proteinuria, sme. nefrótico y hepatopatías. Teniendo en cuenta el riesgo/ beneficio no se recomienda la utilización de sales de oro [85, 86].

Metotrexato

Hay publicados varios estudios clínicos en los que se evaluó la eficacia del metotrexato con resultados contradictorios, en algunos casos permitió la reducción de la dosis de corticoides orales y en otros el efecto fue similar al del placebo. Las conclusiones son que la evidencia actual es inconsistente, el potencial como ahorrador de corticoides no es marcado y teniendo en cuenta el

perfil riesgo/ beneficio se sugiere no utilizarlo en Asma de Difícil Control [87, 88].

Ciclosporina

Una revisión de la ciclosporina en el asma muestra que los cambios producidos por el uso de este fármaco son discretos y de importancia clínica cuestionable. Debido a los efectos adversos (especialmente neurotoxicidad) no se recomienda su uso en los pacientes con Asma de Difícil Control [89].

Azatioprina

Es un antimetabolito inmunosupresor que genera actividad anti- inflamatoria de la síntesis de prostaglandinas y del tráfico de neutrófilos hacia el tejido inflamado. Los estudios existentes no concluyeron favorablemente sobre el uso de la azatioprina como medicamento que permita disminuir la utilización de corticoide, por lo que no se sugiere su utilización [90].

Inmunoglobulina G

Su utilización endovenosa produce reducción de la respuesta intradérmica a antígenos específicos y de la Ig E sérica, así como la respuesta de los linfocitos ante la estimulación antigénica y de IL 2 e IL 4. No obstante, los estudios clínicos no muestran resultados lo bastante consistentes como para recomendar su uso en el Asma de Difícil Control [91].

Anti- Inmunoglobulina E o Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti- IgE, esta compuesto en un 95% por un soporte de IgG₁ humana, la cual se une a la IgE libre y disminuye la concentración libre de IgE evitando su unión a los receptores así como también disminuye la expresión de los receptores de IG E de alta afinidad FcεRI de los basófilos y mastocitos; por lo cual disminuye la degranulación celular estimulada por alérgenos y reduce la producción de mediadores de la inflamación y la síntesis de nuevas citoquinas y quimioquinas.

En los pacientes con asma alérgico Omalizumab disminuye significativamente la fase temprana y tardía de la respuesta ante los alérgenos.

La eficacia del Omalizumab ha sido demostrada en estudios clínicos de pacientes con asma alérgico persistente severo, en el estudio INNOVATE en los cuales se incluyeron pacientes con asma alérgico persistente severo con control inadecuado a pesar de altas dosis de corticoides inhalados y agonistas β₂ de acción prolongada a los cuales se agregó tratamiento con Omalizumab evidencio una reducción significativa de las exacerbaciones clínicas y del uso de medicación de rescate.

Aproximadamente el 77% de los pacientes que recibieron Omalizumab logro disminuir el consumo de corticoides inhalados en al menos un 50%, mientras que un 41% logro prescindir de ellos por completo. También se evidencio una reducción significativa de las hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencia y

consultas no programadas. La mejoría de la calidad de vida ha que dado demostrada de forma consistente en varios estudios.

En los pacientes que presentan simultáneamente rinitis alérgica y asma y cuyos síntomas riniticos no están controlados, el asma reviste mayor gravedad. El estudio SOLAR demostró que el tratamiento con Omalizumab contribuyo significativamente a la mejoría clínica tanto de los síntomas de asma como de los de rinitis.

Las indicaciones de Omalizumab varían de un país a otro. En USA y America Latina ha sido aprobado para el tratamiento de asma alérgico persistente moderado a severo no controlado a pesar del tratamiento con corticoides inhalados. En Europa su uso es mas restrictivo, se utiliza con el propósito de controlar el asma en adultos y adolescentes (mayores a 12 años) con asma alérgico persistente severo con prick test positivos para aeroalergenos y que a pesar de recibir altas dosis de corticoides inhalados más agonistas β_2 de larga duración y presentan las siguientes características: reducción de la función pulmonar ($VEF_1 < 80\%$ del predicho), síntomas frecuentes diurnos o despertares nocturnos por asma, y múltiples exacerbaciones documentadas.

Se han observado con poca frecuencia reacciones urticarianas y anafilácticas en el 0,2 % de los pacientes tratados. Dichas reacciones se producen dentro de las 2 horas posteriores a la aplicación subcutánea.

Existe evidencia de un pequeño incremento en la incidencia de infecciones intestinales por helmintos.

Entre los pacientes que participaron en estudios clínicos con Omalizumab se observo malignidad en un 0,5% durante el tratamiento con el fármaco versus un 0,2% en el grupo placebo. Varios paciente poseían historia previa de cáncer, condiciones pre- malignas u otros factores de riesgo para desarrollar malignidad; no obstante, la exposición a largo plazo necesita seguir siendo estudiada, particularmente en quienes tienen riesgo de malignidad aumentado.

Omalizumab se administra vía subcutánea y la dosis depende de las concentraciones séricas de IgE previas al inicio del tratamiento y del peso del paciente (entre 150- 375 mg cada 2 o 4 semanas).

Por primera vez en la actualización del GINA 2006 se incluye el concepto de asma de difícil control y recomienda en el nivel 5 de su estrategia de manejo, la adición de corticoides orales u Omalizumab. No obstante deja establecido que si bien la adición de corticoides orales puede ser efectiva (grado de evidencia D) se asocia a severos efectos indeseables (grado de evidencia A). La adición de Omalizumab a otros controladores ha demostrado mejorar el control del asma alérgico severo que no ha respondido a otros controladores, incluyendo dosis elevadas de corticoide inhalados u orales (grado de evidencia A).

La reciente versión del National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report 3 (2007) plantea una estrategia diferente. Divide en 6 niveles y recomienda Omalizumab en el nivel 5 en pacientes con asma alérgica causada por alérgenos perennes. Estos pacientes presentan asma alérgica severa persistente que no ha sido controlada con dosis elevadas de corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada. El programa indica corticoides orales, como terapéutica adicional, recién en el nivel 6 y permite su

utilización conjuntamente con todos los controladores indicados en el nivel 5 [91, 92, 93, 94, 95, 96, 97].

Macrólidos

Estos antibióticos se utilizan para varias enfermedades infecciosas, incluyendo las de las vías respiratorias. Su eficacia en el asma ha sido atribuida a:

- Incrementan la biodisponibilidad de los corticoides al interferir en su metabolismo hepático mediante la inhibición de la enzima P 450 (CYP3A4), lo que permite reducir la dosis. Esto ha sido demostrado para la eritromicina, claritromicina, pero no para la azitromicina y roxitromicina.
- Los macrólidos son capaces de inhibir la producción de citoquinas (IL 1, IL 2, IL 4, IL 5, IL 8, IL10, IL 6, FNT alfa y GM- CSF) [98], rantes [99] y especies activas de oxígeno. Esto podría neutralizar la actividad y movilidad de neutrófilos. También posee capacidad de reducir la hiperreactividad bronquial [100].
- Controlan la infección crónica por *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, organismos involucrados en la resistencia a los corticoides [101].

Antagonistas del factor de necrosis tumoral

En el asma grave y refractaria se han observado mayores niveles de FNT α en comparación con el asma leve o controlado. Se evaluó por ello el tratamiento con antagonistas de FNT α , ya que dicho factor estaría involucrado en el aumento de la hiperreactividad bronquial, quimiotaxis de PMN, inducción de resistencia a corticoides, proliferación de músculo liso bronquial y secreción autócrina del propio FNT α [102, 103].

Existen 2 estrategias para bloquear el FNT α anticuerpos monoclonales de acción bloqueadora directa (Infliximab y Adalimumab) y receptores solubles (Etanercept). En la actualidad el Etanercept no ha demostrado en estudios clínicos eficacia y teniendo en cuenta los riesgos/ beneficios (incremento de infecciones y neoplasias) no se recomienda su utilización [104].

Anti – IL5 (mepolizumab)

La Intelukina 5 (IL5) juega un rol importante en la producción, diferenciación, reclutamiento y activación de los eosinófilos. Las enfermedades atópicas eosinofílicas y el síndrome de hiper- eosinofilia se asocian a alta expresión de IL 5; por lo cual la neutralización de IL 5 con anticuerpos impresiona ser una estrategia terapéutica en las enfermedades eosinofílicas.

Los resultados iniciales no son prometedores, no se evidencio beneficio clínico en los pacientes con asma de difícil control. En 2 estudios recientes demostró reducir el número de exacerbaciones y mejoría en el cuestionario de calidad de vida en el asma en pacientes con asma severo eosinofílico.

Termoplastia bronquial

Es un procedimiento endoscópico para reducir la masa de músculo liso bronquial y atenuar la broncoconstricción [105], con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad. El tratamiento consiste en introducir un broncoscopio flexible en la vía aérea y emitir ondas de radiofrecuencia a través de los electrodos posicionados en los bronquios [106]. Dicha radiofrecuencia causa una lesión térmica en todas las células y los tejidos bronquiales, luego de varias semanas las células dañadas se reconstituyen, salvo las células del músculo liso bronquial. Su aplicación requiere 3 sesiones en días separados, dos para cada lóbulo inferior y una para ambos lóbulos superiores. En cada una de estas sesiones se tratan los bronquiolos visibles de 3 a 10 mm de diámetro, y se aplica energía térmica, a través de un catéter provisto de cuatro alambres que se extienden hasta los bronquios, por periodos de 10 segundos cada 0,5 cm, empezando por zonas más distales a la visión endoscópica. La técnica requiere aproximadamente 1 hora para cada sesión, que el paciente esté sedado y un personal bien entrenado en la realización de bronoscopios. En estudios clínicos se evidenció una reducción de las exacerbaciones por año con mejoría del PEF matinal y nocturno, disminución del 45% en la necesidad de uso de inhaladores y reducción de un 50% del número de exacerbaciones asmáticas al año, pero el VEF₁ no mostró cambios. Cabe destacar que se evidenció un incremento en la morbilidad por asma en las semanas posteriores al procedimiento en comparación con el grupo placebo, pero no se observó incremento en la mortalidad. La termoplastia bronquial se muestra como una alternativa futura interesante para el tratamiento del asma de difícil control [107].

Referencias

- 1- Global Initiative for Asthma (GINA). Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated January 12, 2010. <http://www.ginasthma.com/>.
- 2- US Department of Health and Human Services. National Asthma Education and Prevention Program: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. US Dept of Health and Human Services. National Institutes of Health publication, Washington, DC, 1997; 97-4051.
- 3- Chanez P., Wenzel S.E., Anderson G.P. et al. Severe asthma in adults: What are the important questions? J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1337-48.
- 4- López-Vina A., Agüero-Balbín R., Aller-Álvarez J.L. et al.; Área de Asma-SEPAR. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. Arch Bronconeumol 2005; 41: 513-23.
- 5- Chung K.F., Godard P., Adelroth E. et al. Difficult/therapy-resistant asthma: The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-resistant asthma. European Respiratory Society. Eur Respir J 1999; 13: 1198-208.
- 6- Asensio de la Cruz, O. Estrategias diagnósticas en el asma de difícil control. An Pediatr (Barc) 2005; 62: 41-6.
- 7- Ayres J.G., Miles J.G., Barnes P.G. Brittle Asthma. Thorax 1998, 53: 315-21.
- 8- Giugno E. R., Malamud P.,Caberloto O. Asma de difícil manejo. Rev. Arg. Medicina respiratoria 2001; 1 : 69-78.
- 9- Gaga M., Zervas E., Chanez P. Update on severe asthma: what we know and what we need. European Respiratory review 2009; 18: 112, 58- 65.
- 10- Marin A., Picado C., Xaubet A. et al. Pseudoasthma. Med Clin (Barc) 1986, 86: 537-9.

- 11- Wong C.H., Chua C.J., Liam C.K., Goh K.L. Gastroesophageal reflux disease in 'difficult-to-control' asthma: Prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1321-7.
- 12- Mascia, K., Haselkorn, T., Deniz, Y.M. et al.; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin. Immunol* 2005; 116: 970-5.
- 13- Consenso Latinoamericano sobre el Asma de Dificil Control. Actualizacion 2008. [Drugs Today \(Barc\)](#). 2008 Jun; 44 Suppl 3:1-43
- 14- ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir J* 1999; 1198-1208.
- 15- Area de Asma de la Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (SEPAR). Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzan 5, S. A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
- 16- González Díaz S., Buenfil López J.A. García Cobas C., Weinmann A. Rinosinusitis pediátrica y su relación con asma y rinitis alérgica. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2005; 18:88-98.
- 17- 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.
- 18- Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:81-98.
- 19- Boyce J.A. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):24-32; quiz 33. Review.
- 20- Chu H.W., Martin R.J. Are eosinophils still important in asthma? *Clin Exp Allergy* 2001; 31(4):525-28.
- 21- Fahy J.V., Kim K.W., Liu J., Boushey H.A. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(4):843-52.
- 22- Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:789-815. Review.
- 23- Chiappara, G., Gagliardo R., Siena A. et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, 1: 85-93. Review.

- 24- Benayoun L., Druilhe A., Dombret M.C., Aubier M., Pretolani M. Airway Structural Alterations Selectively Associated with Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1360-1368.
- 25- Brand P.L., Van Der Ent C.K. The practical application and interpretation of simple lung function tests in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1999;92(Suppl 37):2–12.
- 26- Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic fibrosis consensus report. *Journal of Pediatrics.* Aug 2008; 153(2).
- 27- Mogayzel P.J. Jr, Flume P.A. Update in cystic fibrosis 2009. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15; 181(6):539-44.
- 28- Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P., et al. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132:1565-72.
- 29- Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007; 28:289-96.
- 30- O'Donnell A.E. Bronchiectasis. *Chest.* 2008; 134:815-23.
- 31- Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C., Martínez-García M.A., Girón R., Máiz L., et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 629-40.
- 32- De Lorimier A., Harrison M., Hardy K., et al. Tracheobronchial obstruction in infants and children: experience with 45 cases. *Ann Surg* 1990; 212:277-289.
- 33- Linna O. y col. Central airways stenosis in schoolaged children: differential diagnosis from asthma. *Acta Paediatr.* 2002; 91:399-402.
- 34- Cinar U., Vural C., Turgut S. A laryngeal foreign body misdiagnosed as asthma bronchiale. *Eur J Emerg Med.* 2003; 10:334 –336.
- 35- Yilmaz A., Akkaya E., Damadoglu E. et al. Occult bronchial foreign body aspiration in adults: analysis of four cases. *Respirology.* 2004; 9: 561 – 563.
- 36- Devang R., Doshi Miles Weinberger M. Lon-term outcome of vocal cord disfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:794-799.
- 37- Ayres J.G., Gabbott P.L. Vocal cord dysfunction and laryngeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance. *Thorax* 2002;57: 284-285.
- 38- Ferguson G.T., Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Walthman, MA, 2009.
- 39- Philip H. Pierson. The interrelationship of asthma and tuberculosis. *Cal State J Med.* 1918 June; 16(6): 284–287.

- 40- Carden K.A., Boiselle P.M., Waltz D.A., Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: An in-depth review. *Chest* 2005; 127: 984-1005.
- 41- Loring S.H., O'Donnell C.R., Feller-Kopman D.J., Ernst A. Central airway mechanics and flow limitation in acquired tracheobronchomalacia. *Chest*. 2007; 131:1118-24.
- 42- DePasso W.J., Winterbauer R.H. Interstitial lung disease. *DM* 1991; 37:63-133.
- 43- Lien C.T., Gillespie N.D., Struthers A.D., McMurdo M.E. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:91-98.
- 44- Rich M.W. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56: M88-96.
- 45- Flaherty K.R., Towes GB, Travis WD, Colby TV et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia- *Eur Resp J* 2002 19:275-83.
- 46- Travis W.D., King T.E., Bateman E.D. et al. ATS /ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of idiopathic interstitial pneumonia *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165: 277-304.
- 47- 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.
- 48- Tosca M.A. et al: Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 71-8.
- 49- Brinke A. et al: Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 621-6.
- 50- Virant F. Sinusitis and asthma: Associated airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 277-81.
- 51- Canaan A.S. et al: Correlation between nasal symptoms and asthma severity in atopic and non-atopic asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 341-7.
- 52- 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.

- 53- Leggett J.J., Johnston B.T., Mills M., Gamble J., Heaney L.G. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-31.
- 54- Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. 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.updatesoftware.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 55- AAP. Clinical Practice Guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109(4):704-712.
- 56- Castro Rodríguez J. A. Relación entre obesidad y asma: Archivos de bronconeumología: Organo oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), ISSN 0300-2896, Vol. 43, N°. 3, 2007 , pags. 171-175.
- 57- Rietveld S., Creer T.L. Factores Psiquiátricos en el Asma. *American Journal of Respiratory Medicine* 2(1):1-10, 2003.
- 58- Romo Melgar A., Salazar Alonso-Villalobos V., Melgar del Arco M. D., Romo Cortina A. Tabaquismo pasivo y asma infantil. *Bol Pediatr* 2005; 45: 185-191.
- 59- Luong K.V., Nguyen L.T. Hyperthyroidism and asthma. *J Asthma*.2000; 37: 125-130.
- 60- Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
- 61- Barnes P.J., Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-18.
- 62- Polito A.J., Proud D. Epithelia cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5):714–8. Review.
- 63- Robinson D.S. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1):58–65. Review.
- 64- Lopez Viña A., Agüero Balbin R., Aller Alvarez J.L., Bazus Gonzalez T., Garcia-Cosio Pisqueras F. et al. Normativas del asma de control difícil. *Arch. Bronconeumol* 2005; 41: 513-23.
- 65- 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.

- 66- Gaga M., Papageorgiou N., Yiourgioti G., Karydi P., Liapikou A., Bitsakou H. et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005, 35: 954-9.
- 67- Brinke A., Sterk P. J., Masclee A. A. M, Spinhoven P., Schmidt J. T., Zwinderman A. H., Rabe K. F., and Bel E. H. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005 26: 812-818.
- 68- Miller M.K., Lee J.H., Blanc P.D., *et al.* TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 1145–1155.
- 69- 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.
- 70- Green R.H. et al. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7: 43-50.
- 71- Wenzel S., Busse W. et al. Severe asthma: lesson from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119: 14-21.
- 72- Bender B., Rand C. Medication nonadherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4: 191-5.
- 73- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004, 24: 822-33.
- 74- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma, 2005.
- 75- Tosca M.A., Cosentino C., Pallestrini E. et al. Improvement of clinical and immunopathological parameters in asthmatic children treated for concomitant rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 91: 71-8.
- 76- Eisner M.D., Katz P.P., Lactao G. et al. Impact of depressive symptoms in adult asthma outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94: 566-74.
- 77- Rome L.A., Lippman M.L., Dalsey W.C. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest* 2000, 117: 1324-9.

- 78- Malo J.L. Asthma may be more severe if it is work-related (Editorial). *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 406-7.
- 79- Morgan W.J., Crain E.F., Gruchalla R.S. et al. Results of a homebased environmental intervention in urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004, 351: 1068-80.
- 80- Ciccardi G. et al: New insights in allergen avoidance measures for mite and pet-sensitized patients: A critical appraisal. *Respir Med* 2005, 1363-76.
- 81- Leung D.T., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 3-22.
- 82- Goleva E. et al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120: 1065-72.
- 83- Adcock I.M., Lane S.J. Corticosteroidinsensitive asthma: Molecular mechanisms. *J Endocrinol* 2003, 178: 347-55.
- 84- Leung D.Y., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 3-22.
- 85- Muranaka M., Miyamoto T., Shida T. et al. Gold salt in the treatment of bronchial asthma - a double blind - study. *Ann Allergy* 1978, 40: 132-7.
- 86- Evans D.J., Cullinan P., Geddes D.M. et al. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK, 2003, issue 4.
- 87- Shiner R.J., Nunn A.J., Chung K.F., Geddes D.M. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990, 21: 137-40.
- 88- Davies H., Olson L., Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford 2004, issue 4. Update Software.
- 89- Evans D.J., Cullinan P., Geddes D.M. et al. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2004, issue 1.

- 90- Dean T., Dewey A., Bara A. et al. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, (1): CD003270.
- 91- Holgate S.T., 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.
- 92- Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005, 60: 302-8.
- 93- Busse W., Fox H., Surrey K. et al. Relevant improvements in asthma related quality of life in patients receiving omalizumab as add-on therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117: S8 (Abst.).
- 94- Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005, 60: 309-16.
- 95- Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004, 59: 709-17.
- 96- Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004, 59: 701-8.
- 97- Cruz A., Lima F., Sarinhow E. y cols. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection A. *Clin Exp Allergy* 2007, 37: 197-207.
- 98- Shimane T., Asano K., Mizutani T., Suzaki H. Inhibitory action of roxithromycin on tumor necrosis factoralpha production from mast cells in vitro. *In vivo* 1999, 13: 503-6.
- 99- Sato E., Nelson D.K., Koyama S. et al. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 401-6.

- 100- Shimizu T. et al. Roxithromycin reduces the degree of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *Chest* 1994, 106: 458-61.
- 101- Black P.N. Antibiotics for the treatment of asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2007, 7: 266-71.
- 102- Wong M. et al. TNF-alpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin Immunol* 2008; 126: 121-36.
- 103- Morjaria J.B. et al. Assessment of a soluble TNF alpha receptor fusion protein (etanercept) as a novel therapeutic agent for severe refractory asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006: 3: A16.
- 104- Lin J., Ziring D., Desai S. et al. TNF-a blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clinical Immunology* (2008) 126, 13-30.
- 105- Cox G. et al. Asthma control during the year after Bronchial Thermoplasty. *N Engl J Med* 2007, 356: 1326-37.
- 106- Cox G. New interventions in asthma including bronchial thermoplasty. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008, 14: 77-81.
- 107- Pavord I.D. et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 1185-91.