

NEUMOLOGÍA

MANEJO DEL ASMA SEVERA/
REFRACTARIA

Juan Daniel Sibaja Jiménez*

SUMMARY

Asthma is a chronic, complex and multifactorial disease of the airways, resulting in hyperresponsiveness, leading to symptoms of wheezing, cough, shortness of breath, among others. In some percentage of asthmatic patients, control is not achieved despite the use of high doses of inhaled corticosteroids in combination with other treatments. In these cases of severe/refractory asthma new therapies and strategies have emerged as an option for the management of these patients.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad

compleja, multifactorial y crónica de las vías aéreas que afecta ambos sexos a cualquier edad. El asma severa representa a un grupo heterogéneo y para el cual se han descrito a la fecha cinco fenotipos (9). De acuerdo a la definición de la Iniciativa Global para el Asma la definición de la enfermedad se basa en una respuesta exagerada o aumentada de la vía aérea que lleva a episodios recurrentes de disnea, silbidos, tos y sensación opresiva en el tórax, particularmente durante la noche o temprano en la mañana, asociado a una obstrucción variable del flujo de aire que usualmente es reversible espontáneamente o bien

con tratamiento. La definición de la enfermedad es muy general y basada en parámetros clínicos y fisiológicos, lo que hace aún más difícil definir el asma severa o refractaria. (15) A partir de 1996 se adoptó el concepto del asma como un continuum, lo que refleja una aproximación terapéutica dinámica que permite adaptar el manejo farmacológico de acuerdo a la severidad de la enfermedad subyacente y facilita el ajuste de dosis de acuerdo al nivel de control alcanzado (6). Se determinó también que el término “severidad” se encuentra definido por la mínima cantidad de medicación requerida para

* Médico General. Céd.: 1-1191-0877
Correspondencia: juandaniel61@gmail.com

alcanzar el control del asma en lugar de la cantidad de síntomas o valores de pruebas de función pulmonar. El término de asma “refractaria” fue introducido posteriormente en el año 2000 por la Asociación Americana de Tórax y tuvo como objetivo englobar los subgrupos de pacientes asmáticos previamente definidos como “asma severa”, “asma dependiente de esteroides/resistente”, “asma de difícil manejo”, entre otros. El asma refractaria contempla aquellos pacientes con uno u dos criterios mayores y dos criterios menores. Los criterios mayores siendo el uso continuo o casi continuo de esteroides orales ($\geq 50\%$ del año) y el uso de dosis altas de esteroides inhalados. Los criterios menores incluyen el uso diarios de medicación de rescate adicional al tratamiento con esteroides inhalados, persistencia de un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar, al menos una visita al servicio de emergencias en el último año, al menos tres períodos de uso de esteroides orales en el año, deterioro en el control con una disminución de $\leq 25\%$ de la dosis de esteroide inhalado o oral y la historia de al menos un evento casi fatal relacionado a asma en el pasado. (12) Al encontrar en la literatura diferentes definiciones para el asma severa/refractaria, establecer su prevalencia verdadera resulta una estimación compleja.

Se dice que únicamente entre el 5-10% y de manera más estricta menos del 5% de los pacientes asmáticos requieren dosis altas o combinaciones múltiples de medicamentos para alcanzar el control o bien tienen síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes o pruebas de función pulmonar anormales a pesar del aumento en la dosis de su medicación (12).

Manejo óptimo del asma severa/refractaria de acuerdo a la evidencia

Primeramente se debe estar seguro del diagnóstico de la enfermedad, pues se habla de que la misma puede estar subdiagnosticada hasta en un 30% de los casos (1). Siempre se deben considerar diagnósticos alternativos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla ventricular izquierda, presencia de un cuerpo extraño causando una obstrucción localizada, fibrosis quística y la disfunción de cuerdas vocales. Las metas del manejo del asma severa/refractaria no deben ser distintas al resto de los pacientes asmáticos, es decir se debe buscar prevenir la presencia de síntomas crónicos, normalizar la función pulmonar, mantener niveles normales de actividad diaria, prevenir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y utilizar fármacos a la dosis mínima efectiva minimizando los efectos

adversos. Un manejo óptimo debe incluir la educación del paciente, el desarrollo de un plan de acción, cesación del fumado y la revisión de la adherencia al tratamiento y los detonantes de síntomas más frecuentes.

Manejo farmacológico del asma severa/refractaria

En el asma severa los pacientes usualmente experimentan síntomas a pesar del uso de dosis bajas-moderadas de esteroides inhalados y medicamentos asociados como lo son los β_2 agonistas de acción corta y prolongada, antagonistas de leucotrienos y teofilina oral. A pesar de que habitualmente las curvas de respuesta para dosis bajas-moderadas de esteroides inhalados alcanzan una meseta, se sugiere que en los casos severos de asma se utilicen dosis elevadas de esteroides inhalados dos veces al día adicional a otras medidas de control (10). El uso de esteroides orales está indicado en aquellos pacientes que no responden a la terapia escalonada comúnmente utilizada, siempre manteniendo la dosis mínima efectiva para minimizar la aparición de efectos adversos. La resistencia a esteroides o insensibilidad debe sospecharse en pacientes que permanezcan sin control con altas dosis de esteroides inhalados y un $VEF_1 < 70\%$ del predicho pre-broncodilatación con persistencia

de la reversibilidad bronquial (12). Opciones alternativas a los esteroides han sido evaluadas para el manejo del asma refractaria, tomando en consideración el perfil de seguridad de los esteroides sistémicos. Entre ellos se encuentran el uso de macrólidos, terapia anti-IgE, el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral α , antagonistas del receptor de citoquinas y la termoplastia bronquial (2,8). Los macrólidos son antibióticos que han demostrado efectos inmunomoduladores en enfermedades pulmonares neutrofílicas como lo son la panbronquiolitis y la fibrosis quística (3). El uso de macrólidos demostró modular la interleucina 8 y la acumulación de neutrófilos en pacientes con asma refractaria (8). La sensibilización al moho se ha asociado como un factor de riesgo para el asma severa/refractaria (16). El uso de terapia antifúngica en estos pacientes durante un periodo de 32 semanas demostró una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes (4). Es bien conocido el rol que juega la inmunoglobulina E en la cascada molecular que desencadena la respuesta inflamatoria (7). La terapia anti-IgE ha demostrado eficacia clínica en marcadores de la respuesta inflamatoria, frecuencia de exacerbaciones, visitas al servicio de emergencia, severidad de síntomas, uso de esteroides

inhalados y calidad de vida (5,13). Aunque se creía que el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral α serían de beneficio en el tratamiento del asma severa, un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo utilizando un anticuerpo monoclonal al factor de necrosis tumoral α demostró un perfil riesgo/seguridad desfavorable que llevó a la suspensión temprana del mismo (14). La termoplastia bronquial es un procedimiento broncoscópico donde se aplica energía de radio frecuencia controlada a las vías aéreas para reducir la masa de músculo liso y atenuar la broncoconstricción. Sin embargo, los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes asmáticos clasificados como severos y moderadamente severos fueron decepcionantes debido a los múltiples efectos adversos y la ausencia de efectos sobre la hiperrespuesta bronquial. (11)

CONCLUSIONES

El asma severa/refractaria representa a una población heterogénea, no fácilmente clasificable de acuerdo a las diferentes guías disponibles en la actualidad. Un mejor entendimiento de los diferentes subtipos podría mejorar el manejo de estos pacientes estratificados por fenotipos. Los pacientes con asma severa/refractaria

representan un pequeño porcentaje de pacientes asmáticos, que sin embargo presentan grandes comorbilidades y un uso de los recursos de los sistemas de salud desproporcionado al compararlos con el resto de la población asmática. Durante los últimos años han surgido diferentes terapias que han sido investigadas en esta población, buscando cada vez una mayor especificidad de acción en la cascada molecular que desencadena la respuesta inflamatoria. Estos estudios han sido usualmente pequeños y no han podido demostrar en general un perfil de riesgo/beneficio aceptable lo que asociado a su alto costo ha causado que su uso esté lejos aún de generalizarse para uso clínico. A su vez han surgido investigaciones nuevos con medicamentos ya conocidos como lo es la terapia con macrólidos y la terapia antifúngica, que podría resultar útil en casos específicos de asma severa/refractaria.

Resulta necesario aún un esfuerzo global y en colaboración para llevar a cabo más estudios clínicos para entender la fisiopatología del asma refractaria/severa y las estrategias de manejo óptimas en estos pacientes.

RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial de las vías aéreas que resulta

en una hiperrespuesta de la vía aérea y que se manifiesta con silbidos, tos, disnea, entre otros. En un porcentaje de los pacientes asmáticos estos pacientes permanecen sin control a pesar del uso de altas dosis de esteroides inhalados en combinación con otros medicamentos. En estos casos de asma severa/refractaria nuevas terapias y estrategias han surgido como opción para el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Can Med Assoc J*. 2008; 179(11):1121–31.
2. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics—Part 2: Advantages and Disadvantages of Long Term, Low-Dose Macrolide Therapy. *Respiration*. 2011; 81(1):75–87.
3. Azuma A, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology*. 2006; 11(3):249–61.
4. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(1):11–8.
5. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of Treatment with Anti-immunoglobulin E Antibody Omalizumab on Airway Inflammation in Allergic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(6):583–93.
6. Ernst P, Fitzgerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations. *Can Respir J*. 1996; 3(2):89–114.
7. Haselden BM, Kay AB, Larche M. Peptide-mediated immune responses in specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 122(4):229–37.
8. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *European Respiratory Journal*. 2004; 23(5):714–7.
9. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(4):315–23.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (Full Report 2007). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> NIH publication no.08-4051. 2011. Bethesda, MD.
11. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Symptomatic, Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(12):1185–91.
12. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6):2341–51.
13. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal*. 2001; 18(2):254–61.
14. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlen SE, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Tumor Necrosis Factor- α Blockade in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(7):549–58.
15. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(1):14–21.
16. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*. 2002; 325(7361):411.