

GEMA

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

2009

Sociedad Española
de Alergología
e Inmunología Clínica
(SEAIC)

Sociedad Española
de Neumología
y Cirugía Torácica
(SEPAR)

Sociedad Española
de Otorrinolaringología
y Patología Cérvico-
Facial
(SEORL PCF)

Sociedad Española
de Medicina de Familia
y Comunitaria
(semFYC)

Sociedad Española
de Médicos
de Atención Primaria
(SEMERGEN)

Sociedad Española
de Médicos Generales
y de Familia
(SEMG)

Sociedad de Respiratorio
de Atención Primaria
(GRAP)

Sociedad Española
de Inmunología Clínica
y Alergia Pediátrica
(SEICAP)

Sociedad Española
de Neumología
Pediátrica
(SENPE)

Foro Español
de Pacientes



GEMA

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

2009



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los redactores de la presente guía declaran haber recibido en los cinco últimos años honorarios por su participación en reuniones, congresos o trabajos de investigación organizados por las siguientes industrias farmacéuticas: ALK-Abelló, Almirall, Alter, Astra Zéneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Faes Farma, Esteve, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer y Stallergenes.

Título original: Gema 2009. Guía española para el manejo del asma.

© 2009, SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP y SENP

ISBN: 978-84-7989-551-8

Depósito legal:

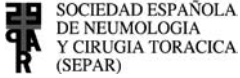
Realizado por:

Luzán 5, S. A. de Ediciones
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
<http://www.luzan5.es>



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PARTICIPANTES



SEPAR, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica



SEAIC, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica



SEORL, Sociedad Española de Otorrinolaringología



semFYC, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria



SEMERGEN, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria



SEMG, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia



GRAP, Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria



Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (S.E.I.C.A.P.)

SEICAP, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica



SENP, Sociedad Española de Neumología Pediátrica



foro español de **pacientes**

Foro Español de Pacientes



Centro Cochrane Iberoamericano
Iberoamerican Cochrane Centre

Con el apoyo metodológico del
Centro Cochrane Iberoamericano

REDACTORES

AGUARÓN PÉREZ, Jesús

Medicina general, SEMG
Centro de Salud Soria Sur. Soria

ALONSO LEBRERO, Elena

Alergología infantil
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

CABRERA NAVARRO, Pedro

Neumología
Hospital Dr. Negrín. Las Palmas
de Gran Canaria

DE DIEGO DAMIÁ, Alfredo

Neumología
Consorcio Hospital General Universitario
Valencia

DEL CUVILLO BERNAL, Alfonso

Otorrinolaringología
Hospital del Servicio Andaluz de Salud
de Jerez. Cádiz

FERNÁNDEZ PASCUAL, Asunción

Enfermería GRAP
EAP Monterrozas. Las Rozas (Madrid)

ELORZ LAMBARRI, Javier

Neumología pediátrica
Hospital de Basurto. Bilbao

FERNÁNDEZ BENÍTEZ, Margarita

Alergología infantil
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

GARCÍA RÍO, Francisco

Neumología
Hospital La Paz. Madrid

GINER DONAIRE, Jordi

Enfermería de SEPAR
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

GÓMEZ RUIZ, Fernando

Medicina de familia, SEMG
Centro de Salud de Bargas (Toledo)

HERNÁNDEZ ÚRCULO, José

Medicina de familia, SEMERGEN
Centro de Salud La Vega-Zapatón
Torrelavega (Cantabria)

HIDALGO REQUENA, Antonio

Medicina de Familia, SEMERGEN
Centro Salud Lucena. Córdoba

LLAUGER ROSSELLÓ, María Antonia

Medicina de familia, semFYC
Equip Atenció Primària Encants
(CAP Maragall). Barcelona

LOBO ÁLVAREZ, Miguel Ángel

Medicina de Familia, GRAP
EAP Gandhi. Madrid

LÓPEZ VIÑA, Antolín

Neumología
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid

MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Agustín

Medicina de Familia, semFYC
EAP La Paz. Baracaldo

MOLINA PARÍS, Jesús

Medicina de familia, semFYC
EAP Francia I. Fuenlabrada (Madrid)

MULLOL I MIRET, Joaquim

Otorrinolaringología
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

MUÑOZ GALL, Xavier

Neumología
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

NAVARRO RUBIO, Dolors

Foro Español de Pacientes
Universidad Autónoma de Barcelona

NAVARRO PULIDO, Ana

Alergología
Hospital El Tomillar, AH Valme. Sevilla

OLAGUIBEL RIVERA, José María

Alergología
Hospital Virgen del Camino. Pamplona

PARRA ARRONDO, Antonio

Alergología
Complejo Hospitalario Universitario
La Coruña

PLAZA MORAL, Vicente

Neumología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio

Medicina de familia, SEMERGEN
Centro de Salud Lucena I. Lucena (Córdoba)

QUIRCE GANCEDO, Santiago

Alergología
Hospital La Paz. Madrid

RUEDA ESTEBAN, Santiago

Neumología pediátrica.
Hospital Universitario Clínico San Carlos.
Madrid

SANZ ORTEGA, José

Alergología infantil
Hospital Virgen del Consuelo. Valencia

SOLER VILARRASA, Ramona

Otorrinolaringología
Hospital de Son Dureta. Palma de Mallorca

TRIGUEROS CARRERO, Juan Antonio

Medicina general, SEMG
Centro de Salud de Menasalbas. Toledo

VALERO SANTIAGO, Antonio

Alergología
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

VILLA ASENSI, José Ramón

Neumología pediátrica
Hospital del Niño Jesús. Madrid

APOYO METODOLÓGICO**ALONSO COELLO, Pablo**

Centro Cochrane Iberoamericano, Servicio
de Epidemiología y Salud Pública, Hospital
de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

SOLÀ ARNAU, Iván

Centro Cochrane Iberoamericano, Servicio
de Epidemiología y Salud Pública, Hospital
de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

COMITÉ EJECUTIVO GEMA 2009

FERNÁNDEZ BENÍTEZ, Margarita

Coordinadora de la SEICAP

GÓMEZ RUIZ, Fernando

Coordinador de la SEMG

LÓPEZ VIÑA, Antolín

Coordinador de la SEPAR

MOLINA PARÍS, Jesús

Coordinador de la semFYC y GRAP

NAVARRO RUBIO, Dolors

Coordinadora del Foro Español de Pacientes

PLAZA MORAL, Vicente

Coordinador general

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio

Coordinador de la SEMERGEN

QUIRCE GANCEDO, Santiago

Coordinador de la SEAIC

SOLER VILARRASA, Ramona

Coordinadora de la SEORL

VILLA ASENSI, José Ramón

Coordinador de la SENP

PARTICIPANTES EN LA REVISIÓN CRÍTICA DELPHI

AGÜERO BALBÍN, Ramón
Neumología

ALONSO MATÍA, Rafael
SEMergen

ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, Francisco Javier
Neumología

ÁLVAREZ PUEBLA, M.ª José
Alergología

ANTEPARA ERCORETA, Ignacio
Alergología

BARDAGÍ FOROS, Santiago
Neumología

BARRANCO SANZ, Pilar
Alergología

BAZÚS GONZÁLEZ, Teresa
Neumología

BELLO IZQUIERDO, Dolores
SEMFyC

BOQUETE PARIS, Manuel
Alergopediatría

CARDONA DAHL, Victoria
Alergología

CARRASCO CARRASCO, Eduardo
SEMergen

CARRILLO DÍAZ, Teresa
Alergología

CASTILLO VIZUETE, José Antonio
Neumología

CIMAS HERNANDO, Juan Enrique
SEMFyC

CISNEROS SERRANO, Carolina
Neumología

DÁVILA GONZÁLEZ, Ignacio
Alergología

DE ANDRÉS MARTÍN, Anselmo
Neumopediatría

DELGADO ROMERO, Julio
Alergología

DEVESA MUÑIZ, Manuel
SEM

DÍAZ SÁNCHEZ, Concepción
Neumología

DOMÍNGUEZ ORTEGA, Javier
Alergología

ECHEVERRÍA ZUDAIRE, Luis
Alergopediatría

ESCRIBANO MONTANER, Amparo
Neumopediatría

GARCÍA GARCÍA, M.ª Luz
Neumopediatría

GARCÍA MARCOS, Luis
Neumopediatría

GARCÍA-COSÍO PIQUERAS, Borja
Neumología

GARDE GARDE, Jesús
Alergopediatría

GONZÁLEZ CORREALES, Ramón
SEMergen

GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA, Eduardo
Neumopediatría

GUTIÉRREZ VALL DE CABRES, Valentina
Alergología

HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ DE ROJAS, Dolores
Alergología

HINOJOSA MACÍAS, Miguel
Alergología

IBERO IBORRA, Marcel
Alergopediatría

IGNACIO GARCÍA, José María
Neumología

LÓPEZ-DÍAZ UFANO, María Luisa
SEMergen

LUENGO PLANAS, María Teresa

Neumología

MARTÍNEZ JIMENO, Antonio

Alergopediatria

MARTÍNEZ MORACÓN, Eva

Neumología

MARTORELL ARAGONÉS, Antonio

Alergopediatria

MELERO MORENO, Carlos

Neumología

MONSERRAT GILI, Juan Ramón

Otorrinolaringología

MORAL GIL, Luis

Alergopediatria

MORÁN RODRÍGUEZ, Ana

SEMFyC

MORENO AGUILAR, Carmen

Alergología

MORENO GALDÓ, Antonio

Neumopediatria

MUÑOZ CANO, Rosa María

Alergología

NABERAN TOÑA, Karlos

GRAP

NÚÑEZ PALOMO, Sara

GRAP

OJEDA FERNÁNDEZ, Pedro

Alergología

PARDOS MARTÍNEZ, Carlos

GRAP

PELLICER CISCAR, Concha

Neumología

PÉREZ MARTÍN, Álvaro

SEMFyC

PERPIÑÁ TORDERA, Miguel

Neumología

PRIETO ROMO, José Ignacio

SEMERGEN

QUIRALTE ENRIQUEZ, Joaquín

Alergología

REVERTE BOVER, Conrado

Neumopediatria

ROBLEDO DEL CORRO, Moisés

SEMG

RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Mercedes

Alergología

ROMÁN RODRÍGUEZ, Miguel

GRAP

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, José Ignacio

SEMFyC

SANTANA RODRÍGUEZ, Carlos

Alergopediatria

SANZ PÉREZ, Juan Antonio

SEMG

SARANDESES GARCÍA, Adolfo

Otorrinolaringología

SASTRE DOMÍNGUEZ, Joaquín

Alergología

SOLÍS DE DIOS, Miguel

GRAP

TOMÁS BARBERÁN, Manuel

Otorrinolaringología

TORREGO FERNÁNDEZ, Alfonso

Neumología

URRUTIA LANDA, Isabel

Neumología

VALVERDE MOLINA, José

Neumopediatria

VEGA CHICOTE, José María

Alergología

VEREA HERNANDO, Héctor

Neumología

VIDAL PAN, Carmen

Alergología

VILLASANTE FERNÁNDEZ-MONTES, Carlos

Neumología

ÍNDICE

Prólogo	11
Método	13
Listado de acrónimos	15
1. Introducción	17
1.1 Definición	
1.2 Prevalencia	
1.3 Patogenia	
1.4 Fisiopatología	
1.5 Características diferenciales del asma infantil	
2. Diagnóstico	25
2.1 Clínica	
2.2 Función pulmonar	
2.2.1 Adulto	
2.2.2 Niño	
2.3 Diagnóstico de alergia	
2.4 Clasificación del asma del adulto	
2.4.1 Gravedad clínica	
2.4.2 Control	
2.4.3 Métodos de medición del control	
2.5 Clasificación del asma infantil	
2.5.1 Gravedad clínica	
2.5.2 Control	
3. Tratamiento de mantenimiento	43
3.1 Objetivos	
3.2 Prevención de la exacerbación y control del asma	
3.3 Otros tratamientos	
3.3.1 Control ambiental	
3.3.2 Inmunoterapia con alérgenos	
3.3.3 Vacunación antigripal y antineumocócica	
3.4 Educación	
4. Exacerbación asmática	59
4.1 Evaluación de la gravedad	
4.2 Tratamiento	

4.2.1 Exacerbación leve	
4.2.2 Exacerbación moderada-grave	
4.2.3 Fracaso del tratamiento	
4.3 Criterios de hospitalización	
4.4 Criterios de alta hospitalaria	
5. Tratamiento del asma del niño	69
5.1 Tratamiento de mantenimiento	
5.1.1 Fármacos	
5.1.2 Tratamiento según el nivel de gravedad	
5.2 Evaluación y tratamiento de la exacerbación	
5.2.1 Consideraciones generales	
5.2.2 Evaluación de la gravedad	
5.2.3 Fármacos	
5.2.4 Pautas terapéuticas	
6. Rinitis	77
6.1 Definición	
6.2 Clasificación	
6.3 Epidemiología	
6.4 Diagnóstico	
6.5 Rinitis y asma	
6.6 Tratamiento	
7. Circunstancias especiales	87
7.1 Asma y embarazo	
7.1.1 Efectos del asma sobre el embarazo	
7.1.2 Tratamiento del asma en el embarazo	
7.2 Asma de control difícil	
7.2.1 Diagnóstico y factores asociados	
7.2.2 Tratamiento	
7.3 Asma relacionada con el trabajo	
7.3.1 Asma ocupacional	
7.3.2 Asma agravada por el trabajo	
7.4 Disfunción de cuerdas vocales	
Bibliografía	99

PRÓLOGO

En el año 2003 se editó la guía hoy coloquialmente conocida como GEMA (GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA). El documento tuvo como principal objetivo redactar un texto resumido que aglutinase la evidencia científica disponible para la mejora del cuidado y manejo del paciente asmático de nuestro ámbito geográfico. Su contenido y sus recomendaciones se adecuaban a nuestra realidad asistencial, tanto en lo que se refiere a los recursos diagnósticos como a los terapéuticos. Texto de paternidad multidisciplinar, intervinieron en su redacción expertos que provenían de diversas sociedades científicas españolas. El documento resultante supuso el más amplio consenso en asma realizado por expertos de nuestro país y gozó de una amplia difusión entre los profesionales.

Seis años han transcurrido desde la pasada edición. Los continuos avances en la mejora del conocimiento y tratamiento de la enfermedad imponen renovar y actualizar las pasadas recomendaciones. La presente edición continúa la “filosofía” de la anterior: elaborar una guía práctica, independiente y consensuada entre el mayor número posible de expertos provenientes de las diversas sociedades científicas españolas implicadas en la asistencia de la enfermedad, y que cuente con el apoyo de la industria farmacéutica española. Esta nueva GEMA, la GEMA 2009, no es una reedición actualizada de la anterior, sino que se trata de una nueva guía, con diseño, contenidos y metodología de trabajo diferentes. Entre otras novedades se ha contado con la ayuda técnica del Centro Cochrane Iberoamericano y en representación de las personas afectadas por la enfermedad, con el apoyo del Foro Español de Pacientes.

En su redacción han participado expertos y representantes de nueve sociedades científicas españolas de diversas especialidades como Neumología, Alergología, Pediatría, Otorrinolaringología y Atención Primaria: SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica), SEICAP (Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica), semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria), GRAP (Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria), SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia), SENP (Sociedad Española de Neumología Pediátrica), SEORL (Sociedad Española de Otorrinolaringología) y SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). En total, entre redactores, coordinadores y revisores (mediante método Delphi) han intervenido en su elaboración un total de 101 profesionales especializados en asma.

Esta nueva GEMA 2009 no pretende aglutinar todo el conocimiento disponible sobre la enfermedad. No se trata de una monografía sobre asma. Ha sido diseñada para

mejorar la acción diagnóstica y terapéutica del profesional mediante la elaboración de un texto escueto, claro y de fácil lectura. Es por ello que todos aquellos aspectos no directamente relacionados con las acciones mencionadas o no se han tratado o se ha hecho de forma sucinta.

Las Guías de Práctica Clínica, si no van acompañadas de un adecuado plan de difusión, no consiguen modificar la actuación del profesional sanitario al que van dirigidas. Por ello en esta ocasión, y ya desde el inicio del proyecto, se decidió elaborar un plan de difusión o implementación de la guía, el Plan de Difusión GEMA 2009. Éste cuenta con diferentes acciones que han sido cuidadosas y específicamente confeccionadas para cada uno de los cuatro colectivos a los que va a ir dirigido, Atención Primaria, neumólogos, alergólogos y otorrinolaringólogos.

Por su envergadura, participantes, diseño y contenido, esta GEMA 2009 nace con las mejores perspectivas de éxito. Estamos convencidos de que va a suponer un referente a seguir en cuanto a consensos multidisciplinarios españoles realizados, y sobre todo confiamos en que todo este esfuerzo se derive en una mejora en la formación y actuación de nuestros profesionales, y en consecuencia se traduzca en un mejor control de la enfermedad y de la calidad de vida de las personas que la padecen, razón de ser y principal objetivo de esta GEMA 2009.

Dr. Vicente Plaza Moral

En representación de los redactores y coordinadores

MÉTODO

Para unificar el método en la búsqueda y clasificación de la evidencia y sus recomendaciones seguido en la presente guía, todos sus redactores recibieron formación sobre aspectos metodológicos por parte de colaboradores del Centro Cochrane Iberoamericano. Para la identificación de la literatura se siguió el procedimiento habitual en el desarrollo de guías de práctica clínica¹ y se revisaron los listados de referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales²⁻⁴ para identificar las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Estas guías se buscaron en bases de datos especializadas (National Guideline Clearinghouse, National Library of Guidelines) y en el metabuscador de literatura médica TRIP database. Se consultaron las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (DARE y HTA database) y The Cochrane Library para identificar revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías adicionales. La búsqueda se completó con una actualización de las revisiones sistemáticas a partir de su fecha de búsqueda y de los estudios relevantes en las principales bases de datos electrónicas de estudios originales (MEDLINE, CENTRAL y EMBASE).

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la clasificación alfabética (tabla 0.1), la cual clasifica la calidad de la información en cuatro categorías (A, B, C, D) que representan un gradiente de confianza en los resultados obtenidos en los estudios disponibles². La categoría A correspondería a una calidad alta y la D a una calidad muy baja. La confianza en los resultados, en el caso de la categoría A, es alta, siendo improbable que estudios posteriores modifiquen los resultados disponibles. Por el contrario, en el caso de las categorías inferiores, C o D, la confianza será baja o muy baja, siendo muy probable que estudios posteriores modifiquen los resultados o incluso la dirección del efecto.

No obstante, los redactores de la presente guía entendemos que si bien dicha clasificación es muy útil para categorizar la evidencia dirigida a evaluar la eficacia terapéutica de fármacos u otras acciones, minusvalora otros estudios tan importantes como los que versan sobre la eficacia diagnóstica de algunas exploraciones o los de datos epidemiológicos. De ahí que en la presente guía muchas de las evidencias disponibles para evaluar los importantes estudios que determinaron la idoneidad de algunas exploraciones diagnósticas hayan sido calificados con un nivel de evidencia C.

Teniendo en cuenta la reciente aparición de nuevos enfoques para clasificar la calidad de la evidencia basados en otros aspectos además de por el diseño de los estudios⁵, futuras actualizaciones de GEMA tratarán de reflejar estos cambios en el desarrollo de sus recomendaciones. En esta ocasión se han incluido algunos aspectos conceptua-

les y de fondo del sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), aunque no se ha aplicado este sistema en sentido estricto⁵.

Una vez clasificada la calidad (confianza en los resultados) de los estudios disponibles se debe graduar la fuerza de las recomendaciones, entendiendo por este concepto la confianza en que el cumplimiento de determinada recomendación se traducirá en más beneficios que en riesgos. Para establecer la fuerza de las recomendaciones se ponderaron, por tanto, la calidad de la información (a partir de la clasificación mencionada), el balance entre los riesgos y los beneficios de las intervenciones, los costes así como los valores y preferencias de los pacientes. Posteriormente se clasificaron las recomendaciones en dos tipos, fuertes y débiles (a favor o en contra). Las recomendaciones fuertes (**recomendaciones R1**) representan aquéllas en las que el grupo elaborador confía en que conlleven más beneficios que riesgos. Para este tipo de recomendaciones se ha redactado el texto utilizando expresiones tales como “se recomienda” o “se debería”. Las recomendaciones débiles (**recomendaciones R2**) representan aquéllas en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conllevará más beneficios que riesgo, y su redacción incluye expresiones tales como “se podría considerar” o “se podría valorar”.

TABLA 0.1 Clasificación de la calidad de la evidencia seguida.

Categoría de la evidencia

A	RS de EAC con o sin MA y EAC con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.
B	RS de EAC con o sin MA y EAC con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes.
C	La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.
D	Experiencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

EAC: estudios aleatorizados y controlados; MA: metaanálisis; RS: revisiones sistemáticas (modificada de GINA 2006²).

Listado de acrónimos

AAT	Asma agravada por el trabajo
A β_2 A	Agonista β_2 adrenérgico
A β_2 AAC	Agonista β_2 adrenérgico de acción corta
A β_2 AAL	Agonista β_2 adrenérgico de acción larga
ACD	Asma de control difícil
ACQ	Cuestionario de control del asma
ACT	Test de control del asma
AGA	Agudización grave del asma
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AO	Asma ocupacional
ARIA	<i>Allergic rhinitis and its impact on asthma</i>
ARLT	Antagonista de los receptores de los leucotrienos
Bd	Broncodilatación
c/	Cada
CAN	Control del asma en niños
COX	Ciclooxigenasa
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECRHS	Estudio europeo de salud respiratoria
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (enzimoinmunoensayo)
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EV	Vía endovenosa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEF _{25-75%}	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FE _{NO}	Fracción de óxido nítrico exhalado
FVC	Capacidad vital forzada
GC	Glucocorticoides
GCI	Glucocorticoides inhalados
GEMA	Guía española para el manejo del asma
GINA	<i>Global initiative for asthma</i>
GRAP	Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria
h	Hora
HEPA	<i>High efficiency particle arresting</i> (recogedor de partículas de alta eficiencia)
HRB	Hiperrespuesta bronquial
IPA	Índice predictivo de asma
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IOS	Oscilometría forzada de impulsos

IP	Inhalador presurizado
ISAAC	<i>International study of asthma and allergy in childhood</i>
Kg	Kilogramo
IT	Inmunoterapia
LT	Linfocito T
LTH	Linfocito T <i>helper</i>
LTNK	Linfocito T <i>natural killer</i>
mg	Miligramo
µg	Microgramo
mmHg	Milímetros de mercurio
n	Población muestral
NARES	Rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia
NEB	Nebulizado
O ₂	Oxígeno
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PaCO ₂	Presión arterial de anhídrido carbónico
PBD	Prueba broncodilatadora
PEF	Flujo espiratorio máximo
PM	Prueba de metacolina
PPBE	Prueba de provocación bronquial específica
RA	Rinitis alérgica
RADS	Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas
Rint	Medida de las resistencias por oclusión
RR	Riesgo relativo
SaO ₂	Saturación de oxihemoglobina (porcentaje)
SEaic	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
SEICAP	Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEORL	Sociedad Española de Otorrinolaringología
semFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SMART	<i>Strategy of maintenance and Reliever Therapy</i> (estrategia terapéutica de mantenimiento y de alivio)
TC	Tomografía computarizada
TLC	Capacidad pulmonar total
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VO	Vía oral
WAO	Organización Mundial de Alergia
x'	Por minuto

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa; las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

1.2 PREVALENCIA

Varía ostensiblemente en el mundo, oscila entre el 2% de Tartu (Estonia) y el 11,9% de Melbourne (Australia). La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses varía entre el 4,1% en Mumbai (India) y el 32% en Dublín (Irlanda)^{6,7}.

C

En nuestro país, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante durante los últimos ocho años en los niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años (tablas 1.1 y 1.2). En adultos la prevalencia es inferior en comparación con la de los países anglosajones y centroeuropeos. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria en nuestro país constató unas tasas de 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,1% en Galdakano, 1% en Huelva y 1,7% en Oviedo; un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, y a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento^{8,9}. En el estudio IBERPOC, que evaluó personas entre 40 y 69 años de edad, un 4,9% declaró haber sido diagnosticado de asma, siendo la prevalencia mayor en las mujeres¹⁰.

C

Tabla 1.1 Prevalencia de síntomas de asma en niños de 13-14 años en el estudio ISAAC en España¹¹

	NIÑOS		NIÑAS		TOTAL	
	1993	2002	1993	2002	1993	2002
Prevalencia en el último año						
– Sibilancias	9,0	9,3	9,6	9,2	9,3	9,2
– Número de ataques de sibilancias						
1-3	5,9	1,8	0,7	6,4	2,1	0,8
4-12	6,6	1,7	0,7	6,4	1,9	0,8
> 12	6,2	1,8	0,7	6,4	2,0	0,8
– Trastorno del sueño por sibilancias						
< 1 noche/semana	2,4	0,8	2,9	0,8	2,5	0,7
> 1 noche/semana	3,0	0,8	2,5	0,7	2,9	0,8
– Sibilancias que limitan el habla	2,0	2,0	2,2	2,0	2,1	2,0
Prevalencia en algún momento de la vida						
– Sibilancias	18,5	17,7	17,5	18,0	18,0	17,8
– Diagnóstico de asma	11,7	13,8	9,0	11,8	10,4	12,8

Valores expresados en porcentajes

Tabla 1.2 Prevalencia de síntomas de asma en niños de 6-7 años en el estudio ISAAC en España¹¹

	NIÑOS		NIÑAS		TOTAL	
	1993	2002	1993	2002	1993	2002
Prevalencia en el último año						
– Sibilancias	7,0	10,7	5,3	8,2	6,2	9,4
– Número de ataques de sibilancias						
1-3	5,0	8,5	4,0	6,2	4,5	7,4
4-12	1,2	1,7	0,8	1,5	1,0	1,6
> 12	0,3	0,5	0,2	0,4	0,2	0,4
– Trastorno del sueño por sibilancias						
< 1 noche/semana	2,6	4,3	1,9	3,2	2,3	3,7
> 1 noche/semana	0,8	1,4	0,6	1,3	0,7	1,4
– Sibilancias que limitan el habla	1,2	1,9	0,8	1,4	1,0	1,6
Prevalencia en algún momento de la vida						
– Sibilancias	21,0	32,9	17,8	26,2	20,9	29,5
– Diagnóstico de asma	7,7	12,9	4,9	9,0	6,3	10,9

Valores expresados en porcentajes

1.3 PATOGENIA

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma¹². El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad¹³.

C

El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células *natural killer* (tabla 1.3). Las células estructurales de la vía aérea juegan un papel fundamental en la patogenia, no sólo como diana, sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea (tabla 1.4). Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas (tabla 1.5).

Es frecuente constatar un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial¹⁴, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial¹⁵, proliferación y dilatación de los vasos¹⁶ e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción, que se asocian con una pérdida progresiva

C

Tabla 1.3 Células inflamatorias implicadas en el asma

→ Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio del ambiente Th2 ¹² . Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados.
→ Mastocitos: están aumentados, tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared, lo que se relaciona con el desarrollo de hiperrespuesta bronquial ¹⁷ . Su activación da lugar a liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación.
→ Eosinófilos: están elevados en la vía aérea de la mayoría de los asmáticos y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Contienen enzimas inflamatorias responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria ¹⁸ .
→ Neutrófilos: están elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones, en caso de tabaquismo y en casos de asma relacionada con el trabajo ¹⁹ .
→ Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.
→ Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar sus mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria ²⁰ .

Tabla 1.4 Células y elementos estructurales de la vía aérea implicados en el asma

→ Epitelio bronquial: está dañado, con pérdida de las células ciliadas y de células secretoras. El epitelio libera mediadores que fomentan la inflamación. Agentes contaminantes e infección por virus respiratorios pueden estimular su producción y dañar el epitelio. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial suele ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en asma ²¹ .
→ Musculatura lisa bronquial: contribuye a la obstrucción por su hipertrofia, contracción y producción de mediadores proinflamatorios similares a los de las células epiteliales.
→ Células endoteliales: en la circulación bronquial participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea mediante la expresión de moléculas de adhesión.
→ Fibroblastos y miofibroblastos: estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, están implicados en la remodelación de la vía aérea.
→ Nervios colinérgicos de la vía aérea: se pueden activar, causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden causar síntomas como la tos y la opresión torácica y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios ²² .

Tabla 1.5 Algunas moléculas implicadas en el proceso inflamatorio del asma

→ Quimiocinas: expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
→ Cisteinileucotrienos: potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
→ Citocinas: dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinan su gravedad. Las más importantes son las derivadas de los LTh2: IL-5, promueve activación del eosinófilo; IL-4, necesaria para la diferenciación de los LTh2; y IL-13, junto con la anterior es importante para la síntesis de la IgE.
→ Inmunoglobulina E (IgE): anticuerpo responsable de la activación de la reacción alérgica. Se une a la superficie celular mediante un receptor de alta afinidad presente en mastocitos, basófilos, células dendríticas y eosinófilos.

de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual²³. Este fenómeno, conocido como “remodelación”, ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento²⁴.

1.4 FISIOPATOLOGÍA

El hecho fisiológico principal de la exacerbación asmática es el estrechamiento de la vía aérea y la subsiguiente obstrucción al flujo aéreo, que de forma característica es reversible. Se produce por contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción mucosa (tabla 1.6).

Diversos factores desencadenantes (tabla 1.7) pueden ocasionar la exacerbación. La broncoconstricción aguda inducida por alérgenos es consecuen-

Tabla 1.6 Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma

→ Contracción del músculo liso bronquial: es el mecanismo predominante del estrechamiento de la vía aérea que revierte con los broncodilatadores.
→ Edema de la vía aérea: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios.
→ Hipersecreción de moco: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Además se acumulan exudados inflamatorios que pueden formar tapones mucosos.
→ Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteinglucanos por debajo de la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con mayor permeabilidad.

Tabla 1.7 Factores desencadenantes de la exacerbación asmática

Directos	
– Infección viral respiratoria	– Alérgenos
– Tabaco	– Contaminantes atmosféricos
– Frío y humedad	
Indirectos	
– Ejercicio físico	– Fármacos
– Alérgenos y aditivos alimentarios (por ejemplo sulfitos)	– Sinusitis
– Embarazo	– Menstruación
– Tormentas e inversión térmica	– Reflujo gastroesofágico

cia de la liberación de mediadores de los mastocitos. Los AINE pueden también causar obstrucción aguda de la vía aérea en algunos pacientes por un mecanismo no dependiente de la IgE. Otros estímulos como el ejercicio, el aire frío o irritantes inespecíficos pueden causar obstrucción aguda de la vía aérea. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

La variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, es una característica típica del asma que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) y se conoce como variabilidad.

Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, otros factores contribuyen a la limitación del flujo aéreo: el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos (tabla 1.6).

Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es el fenómeno de la hiperrespuesta bronquial (HRB). Definida como una “respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos”, la inflamación es un factor fundamental para determinar el grado de HRB, pero no es el único. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma muy estrecha²⁵. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios²⁶. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo²⁷ (tabla 1.8).

C

Tabla 1.8 Mecanismos de hiperrespuesta bronquial

→ Contracción excesiva del músculo liso de la vía aérea. Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.
→ Desacoplamiento de la contracción de la vía aérea como resultado de la inflamación bronquial. Puede conducir a un excesivo estrechamiento y a una pérdida del umbral máximo de la contracción cuando se inhalan sustancias broncoconstrictoras.
→ Engrosamiento de la pared de la vía aérea. Amplifica el estrechamiento debido a la contracción del músculo liso bronquial por razones geométricas.
→ Nervios sensoriales sensibilizados. Por la inflamación pueden llevar a una broncoconstricción exagerada en respuesta a los estímulos sensoriales.

1.5 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL ASMA INFANTIL

Aunque los síntomas de asma son similares en cualquier edad, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más relevantes en el lactante y el preescolar y afectan al diagnóstico, a la valoración de la gravedad, al grado de control, la evolución y el tratamiento. La definición más adecuada en este grupo de edad es la del III Consenso Internacional Pediátrico: “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”²⁸. A partir de los 6-7 años se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales. El diagnóstico de asma debe efectuarse teniendo en cuenta ciertas consideraciones y excluyendo otras enfermedades respiratorias que también pueden expresarse en forma de sibilancias y que plantean un diagnóstico diferencial (tabla 1.9).

D

Estudios epidemiológicos longitudinales de cohortes y de base poblacional en niños han demostrado que existen diferentes modelos evolutivos de obstrucción bronquial recurrente en forma de tos y sibilancias a lo largo de

C

Tabla 1.9 Procesos más frecuentes distintos del asma que pueden cursar con sibilancias en el niño

Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)	
– Displasia broncopulmonar. – Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngeas, quistes y tumores). – Anomalías congénitas de la tráquea y las vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial y fístula traqueoesofágica). – Anillos vasculares o membranas laríngeas.	
Lactantes mayores (3-12 meses)	
– Croup. – Fibrosis quística.	– Reflujo gastroesofágico/aspiración. – Anomalías cardíacas.
Niños mayores de 12 meses	
– Aspiración de cuerpo extraño. – Bronquiolitis obliterante. – Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes).	– Discinesia ciliar primaria. – Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas.

la infancia, también llamados “fenotipos” (tabla 1.10)²⁹. La clasificación de un niño en un fenotipo determinado resulta útil para establecer el tratamiento y el pronóstico.

Tabla 1.10 Fenotipos o modelos evolutivos del niño con sibilancias²⁹

Sibilancias precoces transitorias
– Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años. – IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos. – Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años. – Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años. – Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.
Sibilancias persistentes no atópicas
– Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años. – Afectan por igual a ambos sexos. – IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos. – Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. – Hiperrespuesta bronquial que disminuye con la edad. – Suelen desaparecer en la adolescencia.
Sibilancias atópicas
– El primer episodio aparece después del año y predominan en varones. – IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos. – Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad. – Existe hiperrespuesta bronquial. – Suelen persistir en la adolescencia.

En la actualidad se dispone de un Índice Predictivo para definir el riesgo de Asma (IPA). Se utiliza para predecir la posible evolución de un lactante con sibilancias recurrentes a un asma persistente atópica en la edad escolar³⁰⁻³² (tabla 1.11).

Tabla 1.11 Índice Predictivo de Asma (IPA). Criterios y características ³⁰⁻³²
Criterios mayores – Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres. – Diagnóstico médico de eccema atópico. – Sensibilización a algún aeroalérgeno.
Criterios menores – Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años). – Sibilancias no relacionadas con resfriados. – Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%. – Sensibilización a leche, huevo o cacahuete.
Características del Índice Predictivo de Asma (IPA) – Lactantes con más de tres episodios de sibilancias al año durante los primeros tres años de vida que cumplen un criterio mayor o dos criterios menores. – Sensibilidad 16%-especificidad 97%. – Valor predictivo positivo del 77%- Valor predictivo negativo del 68%, respecto a lactantes con sibilancias recurrentes para desarrollar asma en la edad escolar (6-13 años).

2. DIAGNÓSTICO

2.1 CLÍNICA

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica. Estos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y están provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio...). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que hay que considerar^{33,34}. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. La exploración física puede ser normal, siendo las sibilancias el signo más característico, si bien no son específicas de asma e incluso pueden estar ausentes en las crisis graves.

C

Ante una sospecha de asma se debe efectuar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades respiratorias obstructivas, entre éstas la EPOC. La tabla 2.1 recoge algunas de las diferencias más relevantes entre ambas.

2.2 FUNCIÓN PULMONAR

2.2.1 Adultos

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial.

C

La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección, tal y como recoge el algoritmo del proceso diagnóstico propuesto (fig. 2.1). Los principales parámetros que hay que determinar son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente. La obstrucción se define como “un cociente FEV₁/FVC por deba-

C

Tabla 2.1 Diagnóstico diferencial entre asma y EPOC

	Asma	EPOC
Edad de inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
Presencia de rinitis, conjuntivitis y dermatitis	Frecuente	Infrecuente
Antecedentes familiares	Frecuentes	No valorable
Variabilidad de los síntomas	Sí	No
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	Habitualmente menos significativa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena	Indeterminada o variable

jo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7”³⁵. No obstante, este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada³⁵. Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones³⁶. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo.

Para la prueba de broncodilatación se recomienda administrar cuatro inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera respuesta positiva (o broncodilatación significativa) un aumento del FEV₁ del 12% o superior y de 200 ml o más respecto al valor basal (tabla 2.2)³⁵. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) superior a 60 l/minuto o 20%³⁷. La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV₁ o del PEF tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 mg/día de fluticasona o equivalente)³⁸. Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

La variabilidad o fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo resulta esencial para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad diaria más recomendable es la amplitud del PEF con respecto a la media promediada durante un mínimo de 1-2 semanas y registrado antes de la medicación (tabla 2.2)³⁹. Una variabilidad del PEF mayor del 20% resulta diagnóstica de asma⁴⁰.

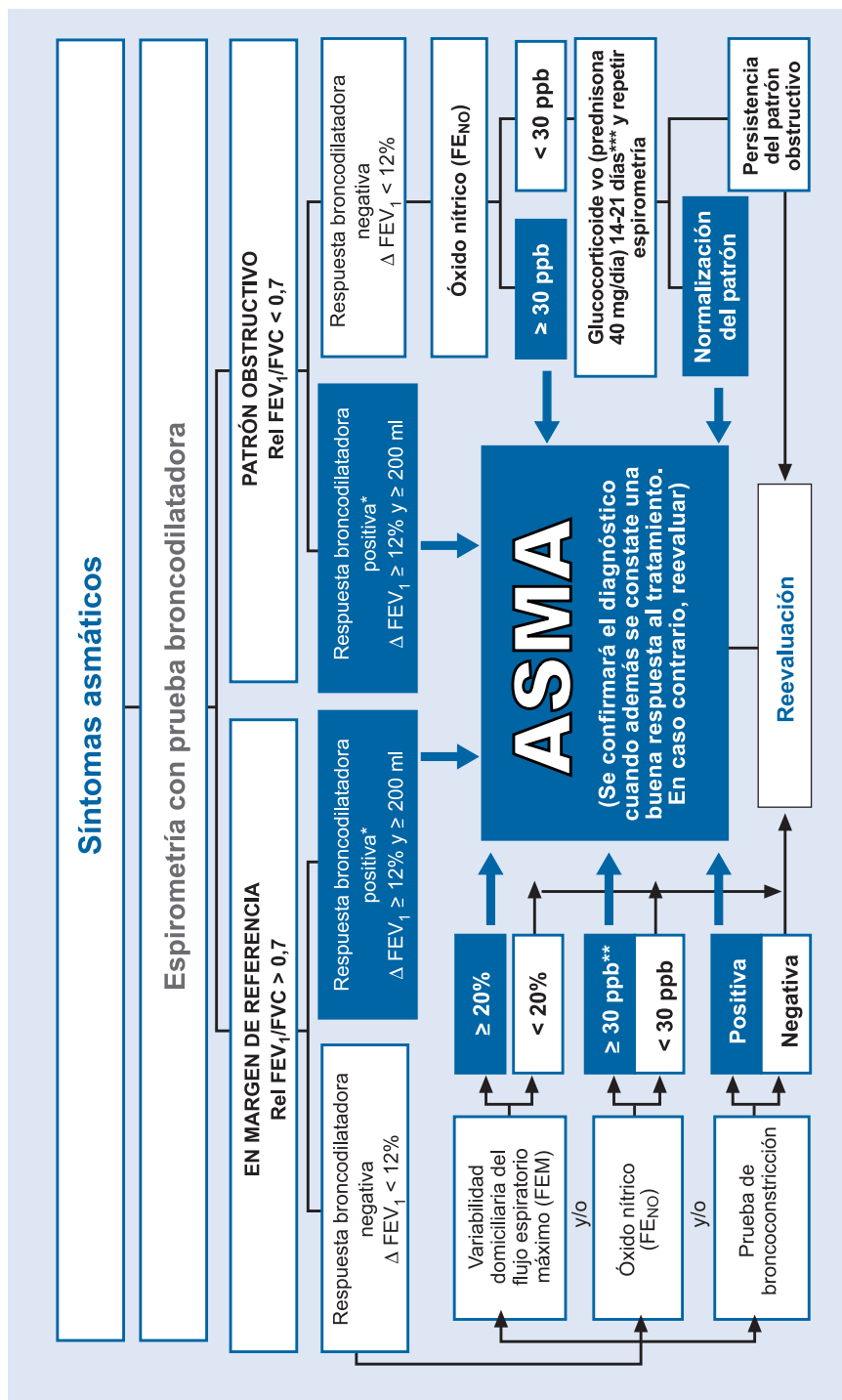


Figura 2.1. Algoritmo para el diagnóstico de asma.

*En niños, un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea menor de 200 ml.

**En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica.

***Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500-2.000 µg de fluticasona, en tres o cuatro tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Tabla 2.2 Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma

Reversibilidad	$\text{FEV}_1 \text{ post-Bd} - \text{FEV}_1 \text{ pre-Bd} \geq 200 \text{ ml}$ y $\frac{\text{FEV}_1 \text{ post-Bd} - \text{FEV}_1 \text{ pre-Bd}}{\text{FEV}_1 \text{ pre-Bd}} \times 100 \geq 12\%$
Variabilidad diaria	$\frac{\sum \left(\frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo} + \text{PEF mínimo} / 2} \right)}{\text{n.º de días}} > 20\%$

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; Bd: broncodilatación.

La identificación de una respuesta excesiva a un broncoconstrictor (hiperrespuesta bronquial) puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica⁴¹. Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides⁴². Además, el manitol ofrece la ventaja de poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco⁴³.

C

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV₁ con respecto al valor postdiluyente⁴⁴. La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada⁴⁵, por lo que es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma. La hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades como rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca.

C

La fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado⁴⁶ y, aunque existe cierta discrepancia entre estudios, su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb⁴⁷. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados⁴⁸, especialmente si se asocia a un FEV₁ reducido⁴⁹. Sin embargo, un valor normal de FE_{NO} no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas⁴⁷.

C

RECOMENDACIONES

- El **diagnóstico** de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección. **R2**
- Considerar el diagnóstico de asma ante una **variabilidad** diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción elevada de óxido nítrico exhalado (**FE_{NO}**) en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV₁ reducido. **R2**
- Considerar la **provocación bronquial inespecífica** para descartar el diagnóstico de asma. **R2**

2.2.2 Niños

La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para clasificar la gravedad del asma es menor que en el adulto; la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderada o grave, tienen un FEV₁ dentro de los valores de referencia⁵⁰.

C

2.2.2.1 Función respiratoria en niños colaboradores

El diagnóstico funcional del asma en el niño colaborador (mayor de 6 años) es similar al del adulto. La espirometría forzada con prueba broncodilatadora es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma. La relación FEV₁/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV₁ en el niño⁵⁰.

C

En niños se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV₁ sobre el valor basal es mayor o igual al 12%, no pudiendo exigirse la condición de superar los 200 ml por ser menor el volumen pulmonar y dependiente de la talla del niño.

C

En niños obstruidos sin respuesta broncodilatadora puede ser útil administrar un ciclo de glucocorticoides orales de 1 mg/kg durante dos semanas para confirmar la reversibilidad de la obstrucción³⁵.

Sólo un pequeño porcentaje de los niños entre 5 y 19 años realizan maniobras espirométricas acordes con la normativa ERS/ATS con una espiración superior a seis segundos. Los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la curva flujo/volumen no muestre una termina-

D

ción brusca o que la curva volumen/tiempo muestre una meseta aunque sea corta. También son aceptables criterios más laxos de reproducibilidad: 100 ml o el 10% del FEV₁⁵¹.

El FEF_{25-75%} se correlaciona con el grado de hiperrespuesta bronquial inespecífica⁵¹⁻⁵³. Su reproducibilidad intrasujeto a lo largo del tiempo es mucho menor que la del FEV₁, hecho que merma su utilidad en la práctica clínica⁵⁴.

En el niño en el que tras la práctica de una espirometría con prueba broncodilatadora el diagnóstico de asma no sea concluyente, se pueden utilizar las pruebas de provocación bronquial para demostrar la existencia de hiperrespuesta bronquial. La prueba de provocación con ejercicio es de especial interés en el niño por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja⁵⁵.

2.2.2.2 Función respiratoria en niños preescolares

Hasta hace poco se consideraba imposible realizar espirometrías forzadas en niños por debajo de los 6 años de edad. No obstante, con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías fiables en niños de hasta 3 años. Es imprescindible utilizar los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor⁵⁶⁻⁵⁷. En ocasiones el tiempo espiratorio en estos niños puede ser menor de un segundo, por lo que el valor más útil sería el FEV_{0.5} y no el FEV₁⁵⁸.

Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría forzada de impulsos (IOS), la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía, aunque suelen utilizarse en laboratorios especializados. Recientemente se ha publicado la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar⁵⁸. En el lactante la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal. Las pruebas basales de función pulmonar son poco útiles para el diagnóstico de asma en preescolares, siendo más útil demostrar una respuesta broncodilatadora o una prueba de provocación bronquial mediante alguna de las técnicas mencionadas.

Para poder realizar pruebas de función pulmonar fiables en niños, y sobre todo en preescolares, es imprescindible contar con personal de enfermería especialmente formado en las técnicas de función pulmonar infantil y laboratorios acondicionados para los niños.

La medida de la FE_{NO} es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño⁵⁹. Un valor de FE_{NO} superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico⁶⁰. Si se mide el óxido nítrico mediante analizadores electroquímicos, los valores de la FE_{NO} son discretamente superiores (rango 20-30 ppb). El tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de FE_{NO} y su medición tras el tratamiento ayuda a valorar el grado de cumplimiento. Una FE_{NO} menor de 49 ppb, a las cuatro semanas de retirar los glucocorticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y una especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión; un valor superior aumenta la probabilidad de recaída⁶¹. La utilidad en niños no colaboradores está aún en investigación. Es imprescindible realizar las mediciones siguiendo una metodología correctamente estandarizada⁴⁶.

C

B

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar una **espirometría con prueba broncodilatadora** para confirmar el diagnóstico de asma y valorar objetivamente su gravedad en todos los niños que puedan colaborar adecuadamente.
- Es conveniente realizar espirometrías periódicas a los niños asmáticos que precisan tratamiento continuo, al menos una vez al año.
- Considerar la **medición de la FE_{NO}** en el diagnóstico y seguimiento del asma en el niño. Una FE_{NO} elevada en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico. Una FE_{NO} elevada en un niño en tratamiento con glucocorticoides inhalados debe hacer sospechar falta de cumplimiento. La elevación de la FE_{NO} por encima de 49 ppb en un niño al que se ha retirado el tratamiento debe hacer sospechar una probable recaída.

R2

R2

R2

2.3 DIAGNÓSTICO DE ALERGIA

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y debería realizarse en todo paciente asmático con síntomas persistentes. Mediante la historia clínica se valora la exposición a aeroalérgenos, la estacionalidad de los síntomas y su aparición (domicilio, trabajo/escuela, tiempo libre) junto con los antecedentes personales (sobre todo rinitis) o familiares de atopia (asma, rinitis, eccema, alergia alimentaria). La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica⁶² (tabla 2.3).

Tabla 2.3 Batería estándar* de aeroalérgenos empleados en las pruebas cutáneas de punción epidérmica o *prick*

Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i>
Epitelios	Gato, perro
Cucarachas	<i>Blatella orientalis</i> <i>Blatella germanica</i>
Pólenes	Ciprés, plátano de sombra, olivo, mezcla de gramíneas, <i>Artemisia</i> , <i>Parietaria</i> , <i>Salsola</i>
Hongos	<i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>

*Se pueden añadir otros alérgenos sospechosos, por historia clínica o por prevalencia geográfica (modificada de Heinzerling⁶²).

La realización de pruebas cutáneas de punción epidérmica o *prick* es el método diagnóstico de elección (tabla 2.4)³, incluso en niños pequeños⁶³. Tienen un alto valor predictivo y muestran una buena correlación con otras pruebas diagnósticas *in vitro* o de provocación. Para su correcta interpretación es necesario conocer las variables que afectan tanto a sus resultados (fármacos, edad, variaciones estacionales, dermatografismo, etc.) como a su valoración (reactividad cruzada entre alérgenos, panalérgenos, etc.)⁶⁴.

C

La medición de IgE específica sérica frente a alérgenos individuales tiene la misma significación clínica que el *prick*, con menor sensibilidad y mayor especificidad⁶⁵. Aunque su titulación no guarda relación con la gravedad, existe mayor probabilidad de que los síntomas sean persistentes con niveles de IgE específica incrementados a lo largo del tiempo⁶⁶. La determinación de IgE frente a diferentes alérgenos en un mismo ensayo, aunque con buen valor predictivo, dado su coste/efectividad, solo está justificada como cribado de enfermedad alérgica⁶⁷.

C

Tabla 2.4 Comparación de las pruebas diagnósticas *in vivo* (*prick*) e *in vitro* (IgE específica)

Ventajas del <i>prick</i>	Ventajas de la IgE específica
Más sensible	Más específica
Más barato	No requiere conocer la técnica
Valoración inmediata	No precisa disponer de extractos alérgenos
Resultados visibles para el paciente	Sin riesgo de reacciones sistémicas
Seguro, mínimamente invasivo	Sin interferencia con la toma de fármacos
Extensa batería de alérgenos	Puede realizarse en pacientes con eccema o con dermatografismo

Los resultados de las pruebas cutáneas de punción epidérmica en *prick* o de la medición de la IgE específica circulante determinan la existencia de sensibilización a los alérgenos, pero no predicen su trascendencia clínica. De la misma forma que en algunos pacientes asintomáticos se pueden encontrar resultados positivos. Es por ello que, en última instancia, es preciso evaluar el grado de relevancia clínica de las sensibilizaciones a alérgenos encontradas. Así mismo, la provocación bronquial específica se puede realizar cuando hay discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, así como en el asma ocupacional⁶⁸.

C

RECOMENDACIONES

→ En el **asma persistente** se aconseja evaluar el potencial papel de los aeroalérgenos mediante valoración clínica y pruebas de *prick* o IgE. Es importante basar el diagnóstico en la concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas.

R2

2.4 CLASIFICACIÓN DEL ASMA DEL ADULTO

2.4.1 Gravedad del asma

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad⁶⁹⁻⁷¹, aunque esta característica es difícil de valorar, especialmente cuando el paciente ya está recibiendo tratamiento antiinflamatorio. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas⁷². Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento⁷³. Tradicionalmente se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave⁷¹.

D

La clasificación del asma en función de la gravedad es útil en la evaluación inicial de un paciente con asma porque la elección del tratamiento, las dosis y la pauta de tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad⁶⁹⁻⁷¹.

D

La gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente. Es más fácil de establecer en un paciente que no está recibiendo tratamiento de mantenimiento o de control. No obstante, la gravedad también puede determinarse en un paciente que esté controlado según el escalón terapéutico en que se

encuentre, es decir, basándose en la cantidad de medicación que es necesaria para mantener el control de la enfermedad⁷⁴⁻⁷⁵. La gravedad del asma viene determinada por el parámetro más afectado. La tabla 2.5 recoge los diferentes niveles para el asma del adulto.

Tabla 2.5 Clasificación de la gravedad del asma en adultos				
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No (dos días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

2.4.2 Control

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento⁷⁴⁻⁷⁵. El control refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma⁷⁶ (fig. 2.2). No obstante, hay que tener en cuenta otro factor que difiere de un paciente a otro, que es la respuesta al tratamiento o la facilidad y la rapidez con las que se alcanza el control⁷³. Aunque el término “control” es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar.

El asma se ha dividido en función del grado de control, de forma arbitraria, en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada, según los criterios de la tabla 2.6². No obstante, esta clasificación no ha sido validada desde el punto de vista clínico. Algunos pacientes con asma pueden llevar un buen control de los síntomas y de la función pulmonar y al mismo tiempo tener exacerbaciones frecuentes, por el con-

D

D

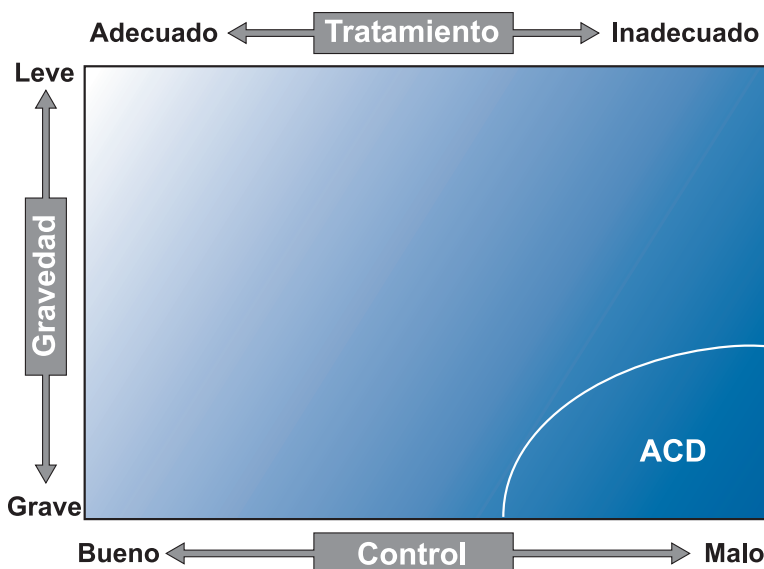


Figura 2.2. Relación entre la gravedad y el control en el asma.

El nivel de control refleja en gran medida la adecuación del tratamiento. Algunos pacientes tienen un asma grave de control difícil (ACD). (Modificado de Osborne⁷⁶)

trario otros pacientes presentan síntomas diarios y muy pocas exacerbaciones. Cuando se valora la gravedad o el control deben tenerse en cuenta estos factores.

Por lo tanto, al tratar de minimizar la expresión clínica del asma deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales³: por un lado, las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (control actual), y por otro sus consecuencias futuras (riesgo futuro), tal y como recoge la figura 2.3.

Dentro del dominio “control actual”, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas, el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales, la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico, y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe.

Con respecto al dominio “riesgo futuro”, el control incluye la ausencia de exacerbaciones graves, evitando las visitas a los Servicios de Urgencias y las hospitalizaciones, la prevención de la aparición de una pérdida progresiva

Tabla 2.6 Clasificación del control del asma en adultos

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar – FEV ₁ – PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del valor teórico $< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas – ACT – ACQ	≥ 20 $\leq 0,75$	16-19 $\geq 1,5$	≤ 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1/\text{año}$	≥ 1 en cualquier semana

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma.

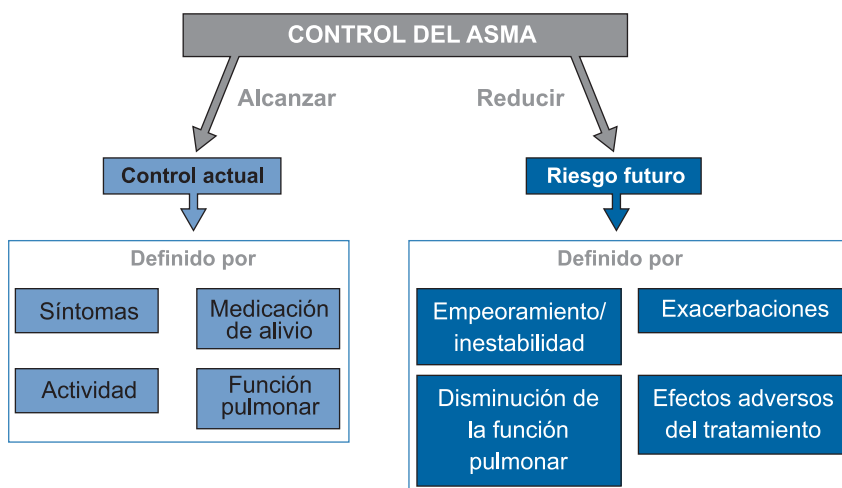


Figura 2.3. Dominios que conforman y determinan el grado de control.

de función pulmonar, o en el caso de los niños de un desarrollo pulmonar anómalo, y, por último, prescribir una farmacoterapia óptima con mínimos o nulos efectos adversos.

Los conceptos de gravedad y control se utilizan de la siguiente forma en el tratamiento del asma:

- Determinación de la gravedad antes de comenzar el tratamiento. En la presentación inicial de la enfermedad, si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento se debe valorar la gravedad (ver clasificación previa) y utilizarla como guía para elegir el tratamiento farmacológico y tomar otras decisiones terapéuticas. Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad se determina en función de los requerimientos mínimos de medicación para mantener el control⁷⁵. Así, los pacientes controlados en el escalón terapéutico 1 tendrían asma intermitente, en el escalón 2 asma persistente leve, en los escalones 3 y 4 asma persistente moderada y en los escalones 5 y 6 asma persistente grave (tabla 2.7).
- Evaluar el control para ajustar el tratamiento. Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control. Por lo tanto, el grado de control determinará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, según los pasos o escalones terapéuticos que se muestran en el apartado correspondiente.

Tabla 2.7 Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con el tratamiento (distribuido en escalones)				
GRAVEDAD	INTERMITENTE	PERSISTENTE		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

2.4.3 Métodos de medición del control

Tal como se define el control, es necesario utilizar un conjunto de pruebas para su evaluación⁷⁷. La herramienta fundamental para evaluar el control del proceso es la visita médica continuada de seguimiento. En esta visita se evaluará la presencia de síntomas y se objetivarán los signos de actividad de la enfermedad, la presencia de exacerbaciones y visitas a Urgencias, la in-

fluencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente, la presencia de posibles efectos adversos y, por último, y de importancia capital, el cumplimiento terapéutico, incluyendo un recuerdo del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente para su uso en España el Test de Control del Asma (ACT)^{78,79} y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)^{80,81}. El ACT tiene una validación más detallada para su uso en la clínica diaria ya que cuenta con puntos de corte bien definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 19 es muy consistente con asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma parcialmente o no bien controlada y puntuaciones inferiores a 15 con asma mal controlada⁷⁸⁻⁷⁹.

Existen herramientas específicas validadas y adaptadas al español para medir la calidad de vida, tanto en adultos⁸² como en niños con asma⁸³. No obstante, en la actualidad se considera que su uso resulta más adecuado en el ámbito de la investigación que en el de la práctica clínica. Además, habitualmente su cumplimentación precisa de una inversión de tiempo considerable, a pesar de que existen versiones reducidas⁸⁴. Por ambas razones, no se recomienda su empleo en la asistencia clínica diaria³.

La segunda herramienta en el control de la enfermedad es la espirometría forzada. El FEV₁ es capaz de ajustar con mayor precisión el dominio control actual⁷⁸⁻⁷⁹ y también aporta datos para valorar el riesgo futuro de exacerbaciones⁸⁵. Es una buena medida para cuantificar la pérdida progresiva no reversible de función pulmonar.

La utilidad de los denominados marcadores no invasivos de actividad inflamatoria en la medición del control del asma continúa siendo un tema sujeto a debate, siendo objeto de intensa investigación, en especial la determinación de FE_{NO}. Estudios recientes, incluyendo un metaanálisis, constatan que su medición no añade beneficios al seguimiento tradicional definido por las guías⁸⁶⁻⁸⁷. No obstante, el uso de estos marcadores es útil en determinados grupos de pacientes. El análisis citológico de muestras de esputo puede tener un papel en la valoración del control de pacientes adultos con asma grave y que presentan múltiples exacerbaciones, disminuyendo significativamente el número de las mismas⁸⁸.

RECOMENDACIONES

- La **gravedad** del asma se establecerá al inicio, cuando el paciente no recibe tratamiento. Si el paciente ya está siendo tratado, la gravedad se determinará en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento para lograr el control.
- El **control** debe ser evaluado de forma periódica y el tratamiento debe ajustarse para alcanzar y mantener el control. El control tiene dos componentes fundamentales: **el control actual y el riesgo futuro**.
- Es conveniente determinar el **nivel de control del asma** mediante visitas médicas regulares de seguimiento que consten de una anamnesis bien dirigida y completa, un examen físico detallado y una espirometría forzada.
- Se puede valorar el nivel de control de forma objetiva mediante **cuestionarios validados de síntomas** (ACT y ACQ) y, en casos individualizados, mediante la medición de **biomarcadores inflamatorios**.

R2

R2

R2

R2

2.5 CLASIFICACIÓN DEL ASMA INFANTIL

2.5.1 Gravedad del asma

Las clasificaciones tradicionales basadas en el asma del adulto son difíciles de aplicar en niños, sobre todo en los más pequeños. El asma en el niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. El nivel de gravedad depende de los síntomas (número de crisis y situación entre las crisis: fundamentalmente tolerancia al ejercicio y síntomas nocturnos), la necesidad de broncodilatador de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria. En niños pequeños en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar se clasifica la gravedad de acuerdo con la sintomatología exclusivamente.

D

En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave²⁹ (tabla 2.8).

D

El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, incluso puede variar a lo largo del año, lo que dificulta su clasificación. La mayoría de los niños pequeños tienen asma exclusivamente durante las infecciones virales y, por tanto, pueden tener un asma moderada o grave durante el invierno y estar asintomáticos durante la primavera y el verano.

D

Otros, como los niños alérgicos a pólenes, tendrán asma exclusivamente durante la primavera (esto ocurre con más frecuencia en las regiones con clima continental). Para tipificar correctamente un asma es necesario especificar, además de la gravedad, los factores desencadenantes en el paciente y el grado de control de la misma.

Tabla 2.8 Clasificación de la gravedad del asma en niños				
	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	– De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/semanas – Máximo 4-5 crisis/año	– < de uno cada 5-6 semanas – Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	–	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	–	–	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (agonista β ₂ adrenérgico de acción corta)	–	–	≤ 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar – FEV ₁ – Variabilidad PEF	> 80% < 20%	< 80% < 20%	> 70% - < 80% > 20% - <30%	< 70% > 30%

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

La clasificación se realiza cuando el paciente está sin tratamiento. Una vez que se consiga el control del asma, la medicación necesaria para mantener al niño asintomático indicará, mejor que los síntomas, el grado de gravedad.

2.5.2 Control

Existen diversos cuestionarios que valoran el grado de control del asma en el niño, pero el único que está validado en español es el cuestionario CAN (Control del Asma en Niños) (tabla 2.9). Dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de 2 a 8 años), que evalúa nueve preguntas sobre la clínica en las últimas cuatro semanas y se puntúa entre 0 (buen control) y 36 (mal control). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor a 8⁸⁹. Además del

control clínico que se valora con el cuestionario CAN, es importante evaluar la función pulmonar mediante espirometría y probablemente el control de la inflamación mediante la medición de FE_{NO} .

Tabla 2.9 Cuestionario del control del asma (CAN) en niños ⁸⁹	
1. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.	6. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.
2. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.	7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas, ¿tiene tos o pitos/silbidos? 4. Siempre. 3. Casi siempre. 2. A veces. 1. Casi nunca. 0. Nunca.
3. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.	8. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir de urgencias debido al asma? 4. Más de 3 veces. 3. Tres veces. 2. Dos veces. 1. Una vez. 0. Ninguna.
4. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche? 4. Más de una vez por noche. 3. Una vez por noche. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.	9. Durante las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma? 4. Más de 3 veces. 3. Tres veces. 2. Dos veces. 1. Una vez. 0. Ninguna.
5. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día? 4. Más de una vez al día. 3. Una vez al día. 2. De 3 a 6 veces por semana. 1. Una o 2 veces por semana. 0. Nunca.	

RECOMENDACIONES

- La **clasificación del asma del niño** debería realizarse cuando está sin tratamiento
- En los niños, con el objetivo de tipificar correctamente el asma, además de la gravedad, es importante identificar los factores precipitantes y establecer el grado de control.

R2

R2

3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

3.1 OBJETIVOS

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad. Los objetivos del tratamiento (tabla 3.1), tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios (dominio control actual) como para prevenir las exacerbaciones y la pérdida progresiva de función pulmonar (dominio riesgo futuro), pueden alcanzarse en una gran mayoría de pacientes con un tratamiento adecuado.

Para conseguirlos se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación del asma⁹⁰. El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, sin olvidar las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Es necesaria una evaluación periódica del enfermo para determinar si se cumplen los objetivos. Existen cuestionarios validados que evalúan de forma objetiva el nivel de control de la enfermedad (capítulo 2.4.3).

C

3.2 PREVENCIÓN DE LAS EXACERBACIONES Y CONTROL DEL ASMA

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que éstos pueden responder de forma distinta al

C

Tabla 3.1 Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio control actual
– Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico. – Uso de agonista β_2 adrenérgico de acción corta no más de dos días a la semana. – Mantener una función pulmonar normal o casi normal. – Sin restricciones en la vida cotidiana y para realizar ejercicio físico. – Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.
En el dominio riesgo futuro
– Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad. – Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar. – Evitar los efectos adversos del tratamiento.

tratamiento⁹¹. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario del asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones.

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva (tabla 2.6), que se trata al paciente para alcanzar el control y que se le revisa periódicamente para mantenerlo. Es decir, si el asma no se encontrara bien controlada, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control.

Si el asma ha estado controlada durante al menos tres meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control⁹².

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento y de alivio, también llamados “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). Las cromonas han caído en desuso por su menor eficacia.

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida, y entre ellos se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (de elección) (tabla 3.2) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

Los seis escalones terapéuticos (fig. 3.1) para alcanzar el control del asma son:

Tabla 3.2 Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados

Fármaco	Cantidad por inhalación (μ g)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5 - 9 - 12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720

3.2.1 Escalones

Escalón 1

El primer paso consiste en el uso de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda y se reserva para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de dos días a la semana y de corta duración), sin síntomas nocturnos y que tienen el asma bien controlada. El paciente se encuentra asintomático entre los episodios y mantiene una función pulmonar normal, aunque no está exento del riesgo de sufrir exacerbaciones. Para la inmensa mayoría de pacientes, el tratamiento indicado para el alivio rápido de los síntomas es un agonista β_2 adrenérgico de acción corta inhalado⁹³.

A

El uso de un agonista β_2 adrenérgico de acción corta inhalado a demanda más de dos días a la semana para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio) indica un control del asma inadecuado y requiere iniciar o aumentar la terapia de mantenimiento⁹⁵. Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio⁹⁴.

A

Sólo en los raros casos de intolerancia a los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio².

D

Escalón 2

El tratamiento de elección en este nivel es un glucocorticoide inhalado (beclometasona, budesónida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas de forma regular⁹⁵⁻⁹⁸. Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo.

A

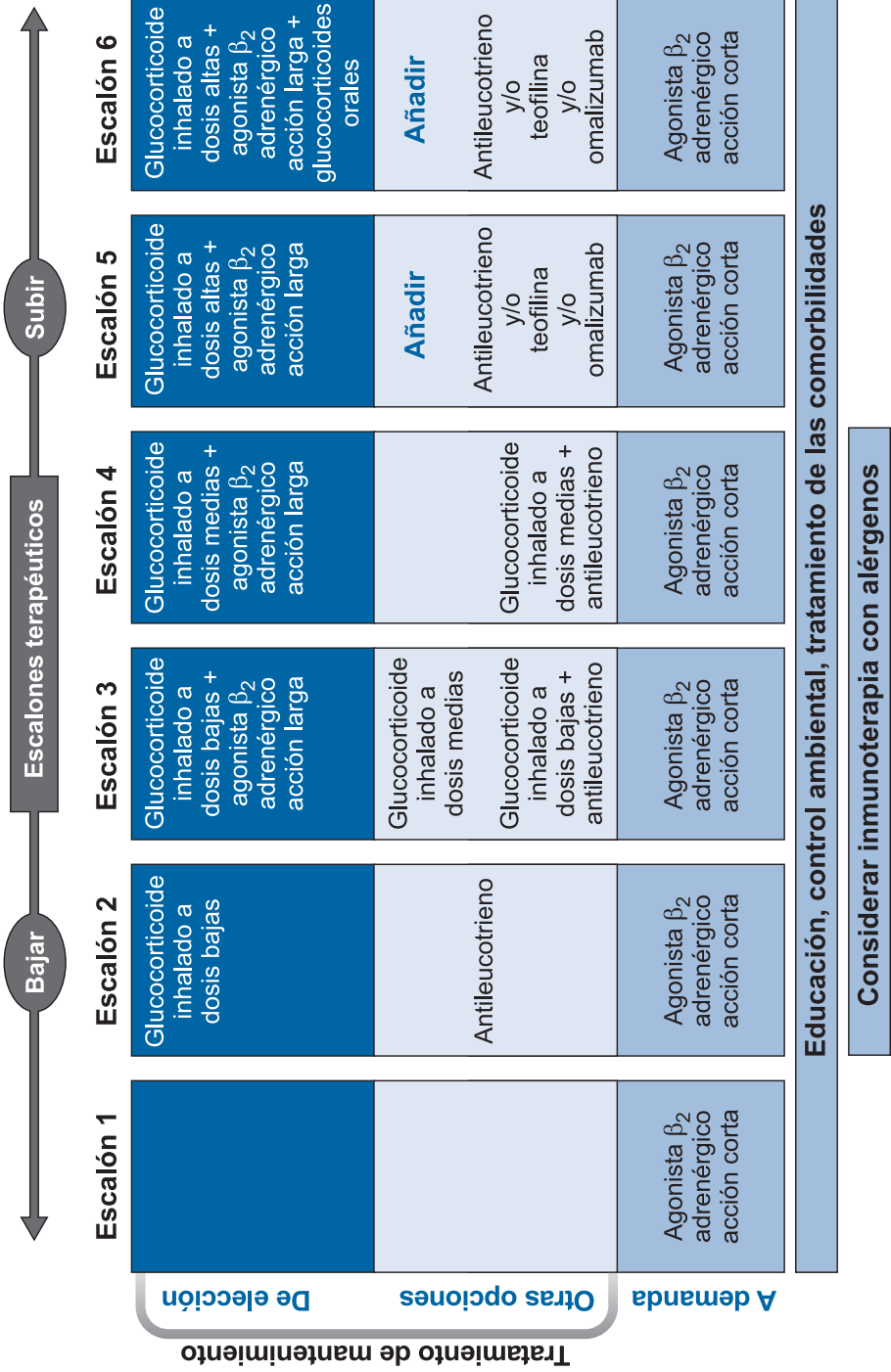


Figura 3.1. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. La dosis equipotente de los glucocorticoides más utilizados se muestra en la tabla 3.3².

Tabla 3.3 Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados			
Fármaco	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Mometasona furoato	200-400	401-800	801-1.200

Los glucocorticoides inhalados constituyen el tratamiento más efectivo de mantenimiento para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios como para disminuir el riesgo de exacerbaciones⁹⁸. La posibilidad de utilizar el glucocorticoide de forma intermitente es controvertida y no se consigue el mismo grado de control de los síntomas diarios que con el tratamiento regular⁹⁹.

En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos o antileucotrienos (montelukast y zafirlukast)¹⁰⁰⁻¹⁰¹, aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los glucocorticoides inhalados¹⁰⁰. Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de glucocorticoides inhalados no consiguen mantener el mismo grado de control con montelukast¹⁰².

Los antileucotrienos estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir glucocorticoides inhalados, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación o que presentan rinitis alérgica concomitante¹⁰³⁻¹⁰⁴.

No existe evidencia de que la adición de un agonista β₂ adrenérgico de acción larga aporte un beneficio significativo en este nivel¹⁰⁵. Existen otras opciones disponibles, aunque no recomendables como tratamiento de primera línea. Las teofilinas de liberación retardada muestran una eficacia discreta como broncodilatadores y como antiinflamatorios^{106,107} y pueden causar efectos adversos de leves a graves. Las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromil sódico) muestran una eficacia comparativamente menor, aunque su tolerancia es buena¹⁰⁸.

Escalón 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoide a dosis bajas con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga (salmeterol o formoterol) inhalados^{77,109-113}, que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio de forma más pronunciada que aumentando la dosis de glucocorticoides. No obstante, es necesario realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo/beneficio con ambas estrategias. Las combinaciones comercializadas en España son: fluticasona con salmeterol, budesónida con formoterol y beclometasona con formoterol. Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga nunca deben utilizarse en monoterapia.

A

El formoterol es un agonista β_2 adrenérgico de acción larga pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de budesónida/formoterol puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (SMART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, pese a precisar una menor cantidad de glucocorticoides¹¹⁴⁻¹²⁰.

A

Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de glucocorticoides hasta dosis medias^{110,121,122}. Alternativamente, puede utilizarse un glucocorticoide inhalado a dosis bajas asociado a un antileucotrieno, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con glucocorticoides y, aunque no es tan eficaz como la combinación de glucocorticoide y un agonista β_2 adrenérgico de acción larga, ofrece una excelente seguridad¹²³⁻¹²⁵.

A

Escalón 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga^{77,110,126}.

B

Como alternativa puede utilizarse la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un antileucotrieno, aunque la adición del agonista β_2 adrenérgico de acción larga al glucocorticoide es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar¹²⁴.

B

Escalón 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados hasta una dosis alta en combinación con un agonista β_2 adrenérgico de

B

acción larga^{77,110,126}. A dosis medias y altas los glucocorticoides inhalados se administran habitualmente dos veces al día, pero con la budesónida puede aumentarse la eficacia terapéutica aumentando la frecuencia de administración hasta cuatro veces al día¹²⁷.

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, un subgrupo de pacientes puede responder a la adición de antileucotrienos¹²⁸ y teofilinas de liberación retardada¹²⁹.

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoide y agonista β_2 adrenérgico de acción larga se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios¹³⁰ y disminuye las exacerbaciones¹³¹⁻¹³³, incrementando el control global de la enfermedad.

Escalón 6

En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados en combinación con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga, con o sin otros fármacos de mantenimiento (antileucotrienos, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible)^{134,135}, aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves.

3.2.2 Inhaladores y nebulizadores

Los fármacos para el asma se pueden administrar por distintas vías (oral, inhalatoria y endovenosa), pero las ventajas de la vía inhalatoria hacen que ésta sea la de elección^{136,137}. Los dispositivos de inhalación más habituales son el inhalador presurizado, que se puede utilizar con o sin cámara espaciadora (Volumatic®, Aerochamber®, Aeroscopic®, Babyhaler®, Nebuchamber®, Inhalventus®, Prochamber®, Optichamber® e Ildor®), el inhalador presurizado con solución de partículas extrafinas (Modulite®), los dispositivos de polvo (Turbuhaler®, Accuhaler®, Aerolizer®, Novolizer®, Handihaler®, Easyhaler® y Twisthaler®) y los nebulizadores (jet o ultrasónicos), cada uno con características diferenciales que deben considerarse al prescribirlos^{138,139}. La edad y la destreza del paciente son los factores más importantes para elegir el dispositivo más adecuado en cada caso. La utilización de hidrofluoroalcanos (HFA) como propelente en los inhaladores presurizados aumenta el depósito pulmonar¹⁴⁰, por lo que su utilización puede afectar a las dosis, que deberán ser ajustadas según las indicaciones del fabricante.

El principal inconveniente de esta vía es la dificultad de la técnica de inhalación con los diferentes dispositivos, especialmente con los inhaladores presurizados, por la necesidad de una correcta coordinación entre la pulsación y la inhalación. El uso de cámaras espaciadoras evita el problema de la coordinación, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial, reduce el depósito de partículas del fármaco en la orofaringe, disminuye la tos y la posibilidad de candidiasis oral (que puede asociarse al uso de glucocorticoides inhalados), disminuye la biodisponibilidad sistémica y en consecuencia, el riesgo de efectos deletéreos sistémicos¹⁴¹⁻¹⁴³. Con los inhaladores de polvo la técnica de inhalación es más fácil, aunque el depósito pulmonar depende del flujo inspiratorio, que debe ser relativamente alto (> 60 l/minuto)¹³⁹. Un aspecto fundamental en la utilización de los dispositivos de inhalación es que el paciente debe estar bien adiestrado en su utilización^{138,144,145}. Para ello, una vez elegido el dispositivo hay que explicarle sus características y técnica apropiada de inhalación, mostrarle cómo se usa, pedirle que realice las maniobras de inhalación (con un dispositivo placebo) y corregir los posibles errores. La técnica de inhalación deber ser revisada en todas las visitas sucesivas.

Los nebulizadores no son los dispositivos de elección para el tratamiento de mantenimiento habitual y deberían utilizarse sólo en situaciones especiales¹³⁹.

RECOMENDACIONES

- En pacientes con síntomas de asma, y en cualquiera de los escalones terapéuticos, se recomienda utilizar un agonista β_2 adrenérgico de acción corta a demanda para el **alivio rápido** de los mismos. **R1**
- Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta, administrados con una antelación de unos 10-15 minutos, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico. **R1**
- Se recomienda emplear agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados administrados a demanda para el tratamiento del asma intermitente (**escalón 1**). **R1**
- El tratamiento de elección en el asma persistente leve (**escalón 2**) es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas utilizado de forma regular. Se pueden considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos. **R1**
- En el asma persistente moderada se recomienda como tratamiento de elección la combinación de un glucocorticoide a dosis bajas (**escalón 3**) o medias (**escalón 4**) con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga inhalados. **R1**

- En el asma persistente moderada puede considerarse, como alternativa, un glucocorticoide inhalado a dosis bajas (**escalón 3**) o medias (**escalón 4**) asociado a un antagonista de los receptores de los leucotrienos. R1
- La combinación budesónida/formoterol puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda. Con esta forma de tratamiento se consigue una reducción de las exacerbaciones y una mejoría de los síntomas diarios, incluso con una reducción en la dosis de glucocorticoides. R1
- En el asma persistente grave (**escalón 5**) se recomienda como tratamiento de elección un glucocorticoide inhalado a dosis altas en combinación con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga. R1
- En pacientes con **asma alérgica grave mal controlada**, considerar la utilización de omalizumab. R1
- En el asma grave mal controlada, a pesar de utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados y un agonista β_2 adrenérgico de acción larga (**escalón 6**), con o sin otros fármacos de mantenimiento, es necesario considerar la adición de glucocorticoides orales. R2
- La **vía inhalatoria** es la de elección para el tratamiento del asma. El uso de **cámaras espaciadoras** evita el problema de la coordinación entre la pulsación y la inspiración, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial. R2

3.3 OTROS TRATAMIENTOS

3.3.1 Control ambiental

Los asmáticos fumadores presentan síntomas más graves, peor respuesta al tratamiento con glucocorticoides y una pérdida acelerada de la función pulmonar^{146,147}. La proporción de asmáticos fumadores es elevada y similar a la de la población general, siendo por tanto el primer objetivo del control ambiental conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello se debe informar al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación¹⁴⁸. La exposición a contaminantes ambientales y la exposición pasiva al humo de tabaco, por un lado, empeoran el curso del asma y, por otro, son un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia³⁰.

En el asma alérgica se deben considerar recomendaciones específicas una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente. Las medidas más eficaces son aquellas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como las que se pueden aplicar en muchos casos de asma laboral (cambio de puesto de trabajo) o

asma por epitelios (retirar los animales del domicilio)¹⁴⁹⁻¹⁵² y cuando éstas se instauran de forma precoz en la evolución de la enfermedad (ver asma ocupacional en el capítulo 7.3).

Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, no son efectivas, ni siquiera para reducir los niveles de exposición¹⁵³⁻¹⁵⁵. Sin embargo, con la aplicación de intervenciones específicas combinadas se consigue una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica^{149,156,157}.

Un ensayo aleatorizado, con 937 pacientes con asma moderada-grave no controlada y sensibilizados al menos a un alérgeno doméstico, en el que se aplicaron un conjunto de medidas (fundas impermeables, aspiradores y purificadores de aire en el dormitorio ambos con filtro HEPA, planes de desinfección de cucarachas) asociadas a un programa general de educación, durante un año, obtuvo una reducción significativa de los síntomas y de las visitas médicas no programadas¹⁴⁹.

Por el contrario, dos revisiones sistemáticas con metaanálisis concluyen que la eficacia de las medidas de control ambiental frente a ácaros es escasa en los pacientes con rinitis¹⁵⁸ y nula para los pacientes con asma¹⁵⁵. No obstante, este metaanálisis ha sido cuestionado por la inapropiada selección de los estudios incluidos en el mismo¹⁵⁹.

Diversos factores, como las condiciones climáticas, el tipo de construcción, de mobiliario y ajuar o los hábitos de vida, pueden tener una notable influencia en la efectividad de estas medidas. Por tanto, la generalización de los resultados de un programa determinado puede ser cuestionable.

Algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar broncoespasmo cuando se les administra aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales¹⁶⁰, por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación inhalatoria bronquial o nasal^{161,162}. La mejor alternativa como analgésico para estos pacientes (tabla 3.4) es el paracetamol administrado en dosis inferiores a 650 mg por toma, puesto que algunos pacientes pueden presentar crisis de broncoespasmo, con mayor frecuencia si se utilizan dosis elevadas. Los opiáceos, como el tramadol o la codeína, también se consideran analgésicos alternativos seguros. Como fármacos antiinflamatorios se pueden emplear los glucocorticoides. Los inhibidores selectivos (meloxicam) o específicos (celecoxib, etoricoxib) de la COX-2 pueden ser otra alternativa, si bien antes de recomendarlos es

Tabla 3.4 Analgésicos y antiinflamatorios que podrían ser utilizados en los pacientes con intolerancia a los AINE

Analgésicos
– Paracetamol en tomas $\leq$ 650 mg. – Opiáceos: tramadol, codeína, dextropropoxifeno.
Antiinflamatorios
– Glucocorticoides. – Inhibidores selectivos de COX₂: meloxicam. – Inhibidores específicos de COX₂: celecoxib, etoricoxib.

conveniente confirmar la tolerancia a los mismos¹⁶³. Este tipo de estudios deben ser realizados en centros con experiencia.

3.3.2 Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con vacunas de alérgenos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2-4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados^{164,165} y se evite el uso de mezclas complejas¹⁶⁶. La inmunoterapia no debe prescribirse a pacientes con asma grave o no controlada, por ineficaz y por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales^{167,168}. Por ello la inmunoterapia subcutánea debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción.

La búsqueda de alternativas más seguras y convenientes para el paciente ha estimulado el estudio de la eficacia de la inmunoterapia sublingual. Dos revisiones sistemáticas concluyen que es capaz de reducir significativamente las manifestaciones bronquiales en niños y adolescentes con asma alérgica^{169,170}. La mayoría de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia clínica lo han hecho con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales.

Por el momento no existen estudios comparativos coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional. No obstante, la inmunoterapia aporta como ventajas adicionales el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento^{171,172}, el freno de la progresión de la rinoconjuntivitis alérgica por

A

B

B

B

pólenes al desarrollo de asma¹⁷² o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles¹⁷³.

3.3.3 Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ y la neumocócica¹⁷⁶ no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma.

A

RECOMENDACIONES

- En el **asma alérgica** se recomienda estudiar las posibles sensibilizaciones del paciente a distintos alérgenos.
- En el asma alérgica por ácaros no se recomienda realizar medidas aisladas de **control ambiental**.
- En el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 2-4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante y se utilicen extractos bien estandarizados, se recomienda la **inmunoterapia** con alérgenos.
- La **inmunoterapia** con alérgenos debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción adversa.

R1

R2

R1

R2

3.4 EDUCACIÓN

La educación del paciente asmático reduce el riesgo de padecer una exacerbación, aumenta su calidad de vida y reduce los costes sanitarios^{77,177}, por lo que forma parte indispensable del tratamiento integral de la enfermedad^{2,4,178-182}. La educación tiene como principal objetivo proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Ello conlleva un óptimo control de la enfermedad y una mayor autonomía para el paciente.

A

Desde un punto de vista práctico¹⁸³, la educación debe contemplar dos grandes aspectos: transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades (tabla 3.5). Respecto a la información que el paciente debe recibir sobre el asma, se deben considerar sus necesidades, sus conocimientos previos, sus creencias, su edad, la gravedad del asma que padece y el grado de implicación necesario en su autocontrol y tratamiento. En relación con las

A

Tabla 3.5 Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma

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

habilidades que se deben desarrollar, se le adiestrará y monitorizará, siempre que sea posible, en la toma de la medicación prescrita y el grado de cumplimiento posterior, en la técnica de los dispositivos de inhalación que utilice, en el reconocimiento de las agudizaciones y su actuación y en la evitación de los desencadenantes alérgicos^{184,185}.

Para que la educación sea efectiva es importante establecer una relación de confianza entre el equipo sanitario y el paciente, de forma que éste pueda exponer sus dudas, preocupaciones y miedos. El profesional sanitario deberá utilizar un lenguaje comprensible para los pacientes y/o sus familiares, aclarando aquellos conceptos expuestos que no hayan sido del todo comprendidos e invitándoles a exponer las dudas y preguntas que hayan podido surgir. Además, deberá establecer con el paciente objetivos comunes, siempre con planes escritos e individualizados.

El programa educativo debe contemplar la elaboración de planes de acción. Son un conjunto de instrucciones escritas de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad y control de su asma y el tratamiento habitual prescrito. Su principal objetivo es la detección precoz del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión. El grado de control, en el que se basará el plan de acción, se puede evaluar tanto por la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos como a través del registro domiciliario diario del PEF, dependiendo de las preferencias de los pacientes o del médico¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Este plan debe constar de dos partes básicas¹⁹⁰⁻¹⁹²: el tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las acciones que se deben realizar en caso de deterioro del asma (tabla 3.6). Éste se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias.

A

Tabla 3.6 Plan de acción

I. TRATAMIENTO HABITUAL	
1.- Tomar diariamente _____	
2.- Antes del ejercicio tome _____	
II. CUÁNDO DEBE INCREMENTAR SU TRATAMIENTO	
1. Valoración del grado de control de su asma:	
¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma?	No Sí
¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma?	No Sí
¿Le despierta el asma por la noche?	No Sí
¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día?	No Sí
¿Si utiliza su medidor de flujo (PEF), los valores son inferiores a _____?	No Sí
Si ha respondido "Sí" en tres o más de la preguntas su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual	
2. Cómo se incrementa el tratamiento:	
Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente: _____ (escriba el aumento del nuevo tratamiento)	
Mantenga este tratamiento durante _____ días (especifique el número).	
3. Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital:	
Llame a su médico/hospital _____ (dar los números de teléfono)	
Si su asma no mejora en _____ días (especificar el número)	
_____ (líneas de instrucciones complementarias)	
4. Emergencia. Pérdida grave del control de su asma:	
Si tiene intensos ataques de ahogo y sólo puede hablar con frases cortas.	
Si tiene intensos y graves ataques de asma.	
Si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora.	
1. Tome de 2 a 4 pulsaciones _____ (broncodilatador de rescate).	
2. Tome ____ mg de _____ (glucocorticoides por vía oral).	
3. Solicite ayuda médica: acuda a _____: dirección _____ Llame al teléfono _____.	
4. Continúe usando su _____ (broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica.	

Dado que la educación es un proceso continuo y no un evento aislado, cada visita es una oportunidad de revisión, refuerzo y aumento de los conocimientos y habilidades del paciente, por lo que es imprescindible que sea consensuada y consistente entre todo el equipo¹⁸¹. Hay que tener en cuenta que cuando en el proceso educativo se reduce la intensidad de la intervención también disminuye la efectividad, ya que las intervenciones

A

exclusivamente informativas no son eficaces¹⁸². En la tabla 3.7 se describen las tareas educativas para cada visita⁷¹. El personal de enfermería, tras su formación previa, debe participar activamente en la administración y gestión de este tipo de programas educativos^{193,194}.

B

Tabla 3.7. Tareas educativas que realizar en cada visita			
	Comunicación	Información	Instrucción
Visita inicial	Investigar expectativas. Pactar objetivos. Dialogar sobre el cumplimiento.	Conceptos básicos sobre el asma y el tratamiento.	Técnica de inhalación. Automonitorización.
Segunda visita	Valorar los logros sobre las expectativas. Dialogar sobre el cumplimiento.	Reforzar la información de la visita inicial. Informar sobre las medidas de evitación ambiental.	Reforzar técnica de inhalación. Cómo evitar desencadenantes. Interpretación de registros. Plan de acción
Revisiones	Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos. Dialogar sobre el cumplimiento terapéutico y sobre las medidas de evitación ambiental.	Reforzar toda la información.	Revisar y reforzar la técnica de inhalación. Revisar y reforzar la automonitorización y el plan de autotratamiento.

RECOMENDACIONES

- Los pacientes con asma deberían seguir un **programa de educación** formal de su enfermedad. Las acciones únicamente informativas no se han mostrado eficaces.
- Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un **plan de acción** por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión.

R1

R1

4. EXACERBACIÓN ASMÁTICA

Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV₁). Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de tres horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes^{160,195}. Las de instauración lenta (más del 80% de las que acuden a Urgencias) se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por mala adhesión terapéutica; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta. Mientras que las de instauración rápida se deben a alérgenos inhalados, ingestión de fármacos (AINE o fármacos β -bloqueantes), alimentos (por aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es el broncoespasmo y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es mejor y más rápida. La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida. Hay pacientes con un mayor riesgo para padecer crisis de asma de riesgo vital (tabla 4.1)¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

C

4.1 EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

La gravedad de la exacerbación determina el tratamiento y por lo tanto es esencial hacer una rápida evaluación inicial del paciente. La valoración de la crisis se realiza en dos etapas¹⁹⁹:

D

- Inicial (o estática). Sus objetivos son: identificar a los pacientes con factores de riesgo (tabla 4.1), identificar los signos y síntomas de compromiso vital (tabla 4.2) y medir de forma objetiva el grado de obstruc-

D

ción al flujo aéreo mediante la determinación del FEV₁ o del PEF y su repercusión en el intercambio gaseoso.

- Tras la respuesta al tratamiento (o evaluación dinámica). Sus objetivos son: comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

La breve anamnesis inicial orientará sobre el origen asmático de los síntomas, la duración de la crisis y el tratamiento previo. La presencia de signos o síntomas de riesgo vital e inminencia de parada cardiorrespiratoria (alteración del sensorio o de la consciencia, bradicardia, hipotensión, cianosis, tórax “silente” o agitación psicomotriz) obligan a contactar con las unidades de cuidados intensivos. El resto de signos y síntomas (tabla 4.2) tienen una escasa utilidad, debido a la pobre correlación con el grado de obstrucción y a la gran variabilidad en su interpretación²⁰⁰.

La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV₁) o con medidor de PEF permite determinar la gravedad inicial y evaluar la respuesta al tratamiento. En función de los valores obtenidos se considera exacerbación leve si el FEV₁ o PEF es igual o superior al 70% de su valor teórico o mejor valor personal previo respectivamente; moderada, si el FEV₁ o el PEF están entre el 70% y el 50%, y grave si estos valores son inferiores al 50%. Se estima que la respuesta funcional al tratamiento es satisfactoria cuando el FEV₁ o el PEF son superiores al 45% del valor predicho y el PEF se incrementa un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos del inicio del tratamiento²⁰¹. La respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo es el principal factor pronóstico en la valoración de la crisis.

La medición de la saturación del oxígeno mediante pulsioximetría es necesaria en todos los pacientes con FEV₁ o PEF menor del 50% de su valor teó-

Tabla 4.1 Factores que predisponen al asma de riesgo vital

→ Episodios previos de ingreso en UCI o intubación/ventilación mecánica.
→ Hospitalizaciones frecuentes en el año previo.
→ Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo.
→ Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento.
→ Comorbilidad cardiovascular.
→ Abuso de agonista β_2 adrenérgico de acción corta.
→ Instauración brusca de la crisis.
→ Pacientes sin control periódico de su enfermedad.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 4.2 Evaluación de la gravedad de la exacerbación asmática

	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Leve	Moderada-intensa	Muy intensa
Habla	Párrafos	Frases-palabras	
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	> 20-30	
Frecuencia cardiaca (x')	< 100	> 100-120	Bradicardia
Uso musculatura accesoria	Ausente	Presente	Movimiento paradójico toracoabdominal
Sibilancias	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de consciencia	Normal	Normal	Disminuido
Pulso paradójico	Ausente	> 10-25 mmHg	Ausencia (fatiga muscular)
FEV ₁ o PEF (valores referencia)	> 70%	< 70%	
SaO ₂ (%)	> 95%	90-95%	< 90%
PaO ₂ mmHg	Normal	80-60	< 60
PaCO ₂ mmHg	< 40	> 40	> 40

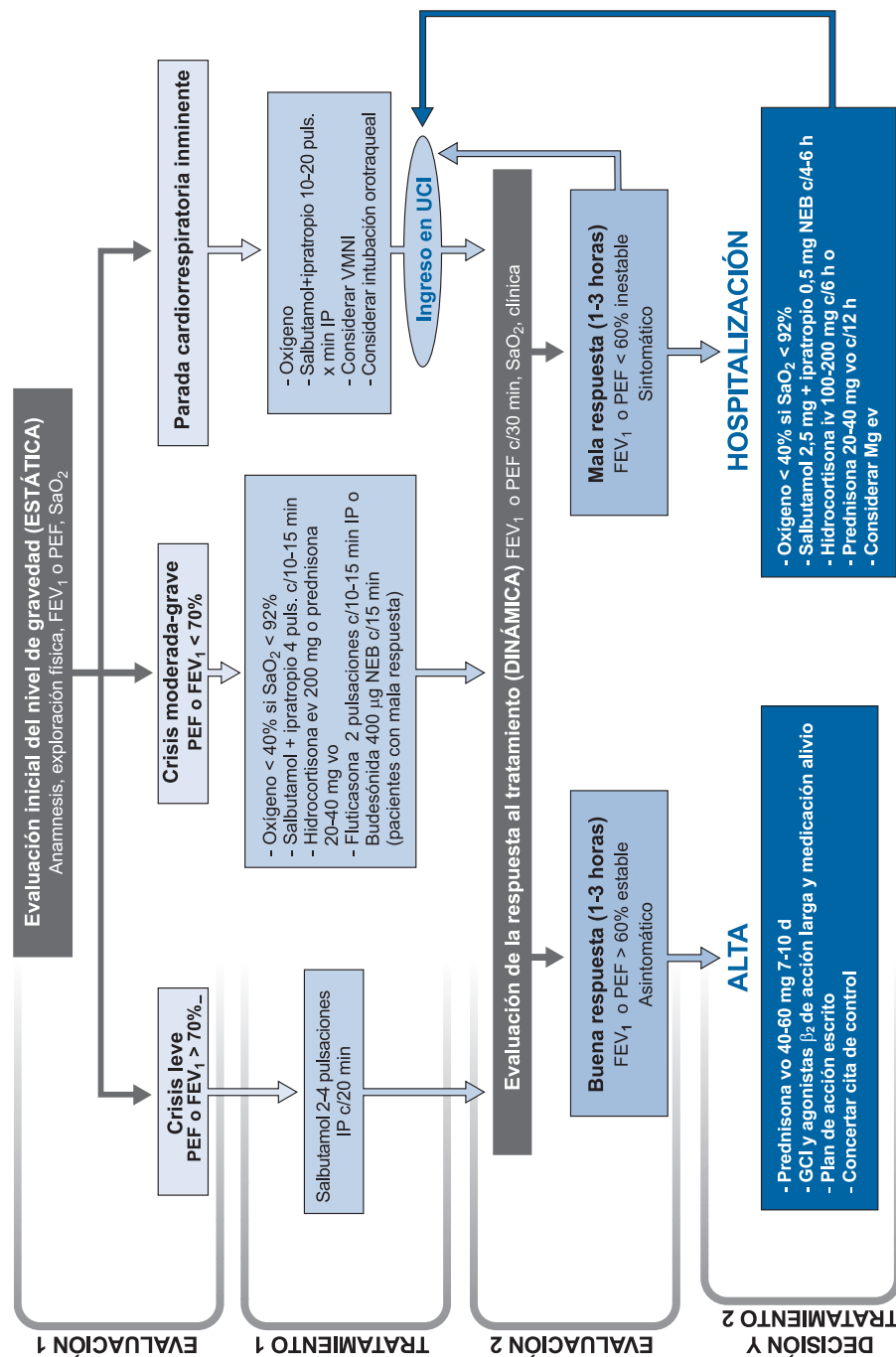
FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

rico, para descartar hipoxemia. La gasometría arterial tiene utilidad en aquellos pacientes cuya saturación no se puede mantener por encima del 90% a pesar de la oxigenoterapia²⁰².

La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el ECG, se lleva a cabo habitualmente en aquellas situaciones en las que la presencia de síntomas como fiebre, dolor o disnea intensa sugieren la presencia de complicaciones como neumotórax o infección respiratoria de vías bajas o cuando la respuesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no es la adecuada²⁰³.

4.2 TRATAMIENTO

El objetivo inmediato del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia si está presente, de la forma más rápida posible y posteriormente instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. La figura 4.1 y la tabla 4.3 muestran el tratamiento farmacológico que se debe emplear según la gravedad y las dosis habitualmente recomendadas.



FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; ev: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada.

Figura 4.1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto. Tomado de la Guía ALERTA 2008¹⁹⁹.

Tabla 4.3 Fármacos y dosis comúnmente empleados en el tratamiento de la exacerbación asmática

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas β_2 adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina Formoterol	– 4-8 pulsaciones (100 μ g/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) – 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) – 10-15 mg/h (NEB continua) – 24-36 μ g (Turbuhaler)
Agonistas β_2 adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	– 200 μ g iv en 20 min seguido por 0,1-0,2 μ g/kg/min.
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	– 4-8 pulsaciones (18 μ g /pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) – 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Hidrocortisona	– 20-40 mg c/12 h (vo) – 100-200 mg c/6 h (ev)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona Budesónida	– 2 pulsaciones (250 μ g/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) – 800 μ g c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		– 2 g a pasar en 20 min (ev)
Sulfato de magnesio inhalado		– 145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		– 6 mg/kg a pasar en 30 min seguido por 0,5-0,9 mg/kg/h

IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; ev: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; μ g: microgramo; c/: cada; h: hora.

4.2.1 Exacerbación leve

Las crisis más leves pueden tratarse, además de en los Servicios de Urgencias hospitalarios, en casa por el propio paciente y en Centros de Atención Primaria siempre que se asegure una correcta valoración clínica del PEF y de la respuesta al tratamiento en las primeras dos horas.

D

Los pacientes con planes de acción por escrito para tratar crisis leves, con registros domiciliarios de PEF, utilizan la mejor estrategia en el manejo de exacerbaciones leves, ya que la pueden aplicar precozmente²⁰⁴. Para ello tienen que estar entrenados para reconocer los indicadores precoces de una exacerbación y actuar de forma inmediata según el plan de acción que tengan señalado, que tiene que incluir las medidas que se van a tomar, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

C

La pauta de tratamiento que hay que seguir no depende del lugar en donde se atiende al paciente. Éste básicamente debe incluir la administra-

ción de broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida (salbutamol o terbutalina), glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario). Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. Se emplea salbutamol (o terbutalina) a dosis de 200 a 400 μg con cámara de inhalación (de 2 a 4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora²⁰⁵⁻²⁰⁶. La falta de respuesta, en los casos de manejo extrahospitalario, obliga a la derivación a un Servicio de Urgencias hospitalario. Cuando la respuesta es buena se continúa con salbutamol a dosis de dos inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis.

A

Si en las primeras dos horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, PEF superior al 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos.

El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones. Excepto en crisis muy leves deben administrarse siempre²⁰⁷, especialmente si: a) no se consigue una reversión de la obstrucción de las vías respiratorias con agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida inhalados; b) el paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales; c) el paciente ha tratado ya su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas sin éxito; d) existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales. La dosis diaria es de 0,5 a 1 mg de prednisona/kg (o su equivalente de otros esteroides) del peso ideal, manteniendo la misma dosis entre 5 y 10 días (sin necesidad de reducción progresiva de la dosis), con el fin de conseguir una mejoría más rápida y evitar las recaídas precoces²⁰⁸⁻²¹⁰.

A

Cuando la respuesta a las primeras dosis del tratamiento broncodilatador inhalado es satisfactoria, no es necesaria la derivación hospitalaria. Hay que instruir al paciente en el adecuado seguimiento del tratamiento posterior, la revisión de su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación en asma²¹¹.

D

4.2.2 Exacerbación moderada-grave

La primera acción consiste en administrar oxígeno para mantener una SaO_2 superior al 90%, evitando administrar concentraciones elevadas que pueden conducir a una insuficiencia respiratoria hipercápnica²¹², especialmente en aquellos pacientes con una mayor obstrucción.

C

A continuación es conveniente administrar un agonista β_2 adrenérgico de acción corta. La administración en forma repetida a intervalos regulares,

A

valorando la respuesta al tratamiento, ha demostrado ser eficaz en la respuesta broncodilatadora de las crisis asmáticas²¹³. En función del sistema utilizado se pueden proporcionar hasta tres nebulizaciones consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 minutos o 12 pulsaciones (4 cada 10 minutos) si se administran con inhalador presurizado y cámara de inhalación. También se puede utilizar en casos graves, la nebulización continua a un ritmo de 10 mg/h²¹⁴.

La administración por vía intravenosa o subcutánea de salbutamol debe realizarse sólo en pacientes ventilados o en aquellos que no responden al tratamiento inhalado, dado que no muestra diferencias en su eficacia y comporta más efectos secundarios²¹⁵.

El formoterol (agonista β_2 adrenérgico de acción larga e inicio rápido) administrado mediante un sistema de polvo resulta equivalente al salbutamol en pacientes con crisis moderadas o graves²¹⁶.

La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con asma grave o con pobre respuesta inicial a los agonistas β_2 adrenérgicos proporciona un incremento significativo de la broncodilatación²¹⁷.

Los glucocorticoides sistémicos deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento en Urgencias) en todos los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves o que no responden al tratamiento inicial. Una revisión sistemática demostró que la administración precoz de esteroides disminuye la tasa de reingresos y hospitalizaciones en pacientes con exacerbación asmática²¹⁸. La dosis de esteroides recomendada es de hidrocortisona 100-200 mg al inicio o 40-60 mg de metilprednisolona. Los estudios disponibles no han mostrado diferencias entre dosis altas y bajas ni entre la administración intravenosa y la oral²⁰⁷. La administración de glucocorticoides inhalados junto con broncodilatadores de forma repetida, en intervalos no mayores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos del tratamiento, proporciona una mejora significativa de la función pulmonar y un descenso del número de hospitalizaciones²¹⁹.

La nebulización de salbutamol en una solución isotónica de sulfato de magnesio no produce beneficios adicionales excepto en el subgrupo de pacientes con FEV₁ inferior al 30%²²⁰. En el caso de pacientes con crisis muy graves y mala respuesta al tratamiento se puede utilizar sulfato de magnesio endovenoso en dosis única de 1-2 g durante 20 minutos²²¹.

Con respecto a otros fármacos como la aminofilina²²², el heliox²²³, los anti-bióticos o los antagonistas de los receptores de leucotrienos, no existen

datos que respalden su uso en el tratamiento de las exacerbaciones moderadas-graves del asma.

4.2.3 Fracaso del tratamiento

En caso de persistencia de insuficiencia respiratoria refractaria o síntomas o signos de exacerbación grave a pesar del tratamiento, existe la posibilidad de utilizar la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Los estudios realizados hasta el momento con VMNI son escasos. La decisión de intubar al paciente se basará en el juicio clínico, cuando exista deterioro progresivo o claudicación de los músculos respiratorios. El modo de ventilación mediante hipercapnia permisiva ha mostrado mejores resultados que las modalidades habituales de ventilación²²⁴.

D

C

4.3 CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

Diversos estudios han constatado que, una vez alcanzada la meseta de respuesta máxima broncodilatadora, la administración de más medicación no se traduce en una mayor mejoría clínica^{213,225}. Por dicho motivo, habitualmente se recomienda decidir la necesidad de ingreso hospitalario del paciente a las tres horas de haberse iniciado el tratamiento. Aquellos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante dicho plazo y permanecen sintomáticos, que requieren oxigenoterapia para mantener una SaO₂ superior al 90% y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV₁ o PEF inferior al 40%), deben ser hospitalizados²²⁶.

C

D

En todos los casos en los que no existan criterios de ingreso hospitalario se recomienda observar al paciente durante 60 minutos para confirmar la estabilidad clínica y funcional antes de darle el alta.

4.4 CRITERIOS DE ALTA HOSPITALARIA

Los pacientes ingresados por agudización asmática podrán ser dados de alta si cumplen los siguientes criterios: desaparición o mejoría significativa en los síntomas asmáticos; PEF superior al 70% de su mejor valor personal en situación estable; variabilidad diaria del PEF menor al 20%; necesidad de utilizar menos de tres veces al día agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta a demanda, ausencia de disnea significativa al caminar, y si ya se han iniciado los glucocorticoides inhalados^{227,228}.

RECOMENDACIONES

- La evaluación de cualquier exacerbación de asma debe incluir la identificación de signos y antecedentes de crisis de riesgo vital y la utilización de medidas objetivas (PEF o espirometría) para cuantificar el grado de obstrucción al flujo aéreo (**evaluación estática**).
- En pacientes con una crisis asmática se recomienda considerar la respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo para valorar la conducta que se debe seguir (**evaluación dinámica**).
- En las crisis asmáticas se recomienda el tratamiento con fármacos **agonistas β_2 adrenérgicos inhalados**.
- En la **exacerbación moderada-grave** se recomienda administrar precozmente glucocorticoides sistémicos y oxígeno a la mínima concentración que permita una $\text{SaO}_2 > 90\%$.

R2

R2

R1

R1

5. TRATAMIENTO DEL ASMA DEL NIÑO

5.1 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

5.1.1 Fármacos

Glucocorticoides inhalados. Los niños menores de tres años con sibilancias persistentes pueden controlarse con glucocorticoides inhalados, pero no parece que el tratamiento modifique la evolución de la enfermedad²²⁹. Los preescolares con episodios intermitentes de sibilancias relacionados con infecciones virales presentan una respuesta escasa al tratamiento²³⁰. El tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados no mejora el control ni la evolución de la enfermedad²³¹. Los lactantes con factores de riesgo para desarrollar un asma persistente (Índice Predictivo de Asma, IPA)³¹ muestran también una mejor respuesta al tratamiento^{229,232}. En niños mayores de tres años la eficacia de los glucocorticoides inhalados está suficientemente demostrada, con una mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, y constituyen la primera línea de tratamiento⁹⁵⁻⁹⁶.

B

A

A

Las dosis equipotenciales de glucocorticoides inhalados en el niño se muestran en la tabla 5.1.

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos. Su eficacia está demostrada en el control del asma infantil, aunque su capacidad antiinflamatoria y su eficacia clínica son menores que las de los glucocorticoides inhalados²³³. Su asociación con los glucocorticoides mejora el control de los síntomas^{234,235} y podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente²³⁶. En un estudio realizado en niños menores de 3 años atópicos y con clínica de sibilancias recurrentes se han mostrado efectivos para reducir el número de episodios, mejorando la función pulmonar y disminuyendo el óxido nítrico exhalado²³⁷.

A

B

C

Tabla 5.1 Dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados en niños (µg/día)

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesónida	≤ 200	200-400	> 400
Fluticasona	≤ 100	100-250	> 250

Cromonas. La eficacia del tratamiento a largo plazo no es superior a la del placebo, por lo que no se utilizan en población infantil²³⁸. A

Asociación de agonistas β₂ adrenérgicos de acción larga y glucocorticoides inhalados. Su uso está autorizado por encima de los 4 años de edad, pero su eficacia en niños no está tan contrastada como en adultos²³⁹. Un estudio ha demostrado una disminución de las exacerbaciones y la necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesónida administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (estrategia SMART)²⁴⁰. El agonista β₂ adrenérgico de acción larga es seguro si se administra siempre asociado a un glucocorticoide inhalado y nunca como medicación de rescate^{126,241}. B

Teofilinas. Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia son menos efectivas que los glucocorticoides inhalados, si bien su función antiinflamatoria hace que puedan utilizarse de forma asociada al glucocorticoide inhalado en casos de asma persistente grave²⁴². B

Anticuerpos monoclonales anti-IgE. Diversos estudios han mostrado eficacia terapéutica en niños mayores de 12 años con asma atópica persistente moderada o grave insuficientemente controlada²⁴³. B

Inmunoterapia. Cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente y en pacientes sensibilizados adecuadamente seleccionados, este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de rescate y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)¹⁶⁵. A

5.1.2 Tratamiento según el nivel de gravedad

La clasificación del asma por gravedad (tabla 2.8) se debe realizar cuando el paciente está sin tratamiento y es útil para elegir el tratamiento de mantenimiento inicial. Posteriormente, las modificaciones se realizarán de forma escalonada, en función del grado de control obtenido (tabla 5.2) para menores de 3 años y (tabla 5.3) para los mayores de esta edad. D

Tabla 5.2 Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño menor de 3 años

+ Grado de control ↑ ↓ I		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
		4	GCI dosis medias + ARLT	
	Control ambiental	5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: Aβ ₂ AAL*	
		6	GC oral	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; Aβ₂AAL: agonista β₂ adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide.

Las alternativas de tratamiento que figuran en cada escalón, se indican por orden de preferencia.

Tabla 5.3 Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años

+ Grado de control ↑ ↓ I		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + Aβ ₂ AAL o GCI dosis baja + ARLT	
		4	GCI dosis medias + Aβ ₂ AAL o GCI dosis medias + ARLT	
	Control ambiental	5	GCI dosis altas + Aβ ₂ AAL Si no control añadir: ARLT, teofilina	
		6	GC oral Omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; Aβ₂AAL: agonista β₂ adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide.

Las alternativas de tratamiento que figuran en cada escalón, se indican por orden de preferencia.

Los niños con asma episódica ocasional deben comenzar su tratamiento en el escalón 1, es decir, utilizando broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento. Los niños con asma episódica frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón 2 y si no se controlan se subirá el tratamiento hasta lograr el control. Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento en el escalón 3. En los niños con asma grave es preferible iniciar el tratamiento en el escalón 5 y en cuanto se logre el control bajar de escalón, buscando siempre la dosis mínima efectiva²⁴⁴⁻²⁴⁶.

B

RECOMENDACIONES

- Se recomienda el empleo de los **glucocorticoides inhalados** como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad.
- Los **agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga** son un tratamiento que se debe considerar en niños si se asocian a un glucocorticoide inhalado.
- Los **agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga** nunca deben administrarse como monoterapia.
- Los niños con **asma persistente moderada** deben iniciar el tratamiento con dosis medias de glucocorticoides inhalados hasta lograr el control y luego reducirlos. Como alternativa, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis bajas más un antileucotrieno en menores de 4 años, o un agonista β_2 adrenérgico de acción larga en mayores de 4 años.
- En el tratamiento de niños con asma alérgica se debe considerar el empleo de la **inmunoterapia** siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados.

R1

R1

R1

R1

R1

5.2 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN

5.2.1 Consideraciones generales

El abordaje terapéutico de la exacerbación depende de su gravedad. Se modificarán las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación con la gravedad de la crisis y con la respuesta al tratamiento¹⁹⁹.

D

Además, se debe considerar el tiempo de evolución de la crisis, el tratamiento administrado previamente, el tratamiento de mantenimiento que

D

esté recibiendo y la existencia de enfermedades asociadas y factores de riesgo (intubación previa, hospitalización el año anterior, uso de glucocorticoides orales, etc.).

Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria. Las graves y/o con sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento se derivarán a Urgencias hospitalarias.

5.2.2 Evaluación de la gravedad

Se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracciones del esternocleidomastoideo), variables que recoge el *Pulmonary Score* (tabla 5.4)²⁴⁷. Esta escala es sencilla y aplicable a todas las edades. Los síntomas, junto con la saturación de oxígeno determinada mediante pulsioximetría (SaO₂), permiten completar la estimación de la gravedad del episodio (tabla 5.5).

Una SaO₂ inferior al 92% después del tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves y estos deben ser hospitalizados para iniciar un tratamiento intensivo²⁴⁸.

Tabla 5.4 <i>Pulmonary Score</i> para la valoración clínica de la crisis de asma en niños ^{*247}				
Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).
**Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado “sibilancias” con un 3.

Tabla 5.5 Valoración global de la gravedad de la exacerbación de asma en niños integrando el *Pulmonary Score* y la saturación de oxígeno

	<i>Pulmonary Score</i>	SaO ₂
Leve	0-3	> 94%
Moderada	4-6	91-94%
Grave	7-9	< 91%

SaO₂: saturación de oxihemoglobina.

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

5.2.3 Fármacos

Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta. Son la primera línea de tratamiento. La vía inhalatoria es la de elección por su mayor efectividad y menores efectos secundarios²⁴⁹. El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora es al menos tan efectivo como los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma^{206,250,251}.

A

Las dosis recomendadas dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. El fármaco más utilizado es el salbutamol, disponible en solución para nebulizar, inhalador presurizado y en polvo seco. La terbutalina en polvo seco se puede utilizar para el tratamiento de la crisis en niños mayores que utilicen correctamente el sistema Turbuhaler®. El broncodilatador debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 μ g de salbutamol hasta conseguir la respuesta. En crisis leves una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente y en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta diez pulsaciones.

A

Los agonistas β_2 adrenérgicos en nebulización deben restringirse sólo para los casos en los que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SaO₂. La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la nebulización intermitente, en iguales dosis totales administradas²⁵².

B

Bromuro de ipratropio. Añadir dosis frecuentes de bromuro de ipratropio durante las dos primeras horas en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no responda al tratamiento inicial con agonistas β_2 adrenérgicos se ha mostrado eficaz y seguro^{217,253}.

A

La dosis nebulizada es de 250 μ g/4-6 horas en pacientes de menos de 30 kg y 500 μ g/4-6 horas en pacientes de más de 30 kg. La dosis con cámara de inhalación es de 40-80 μ g (2-4 pulsaciones). Se administran dosis frecuentes cada 20 o 30 minutos. El efecto máximo, que no se mantiene, se produce en las primeras dosis, por lo que sólo debe usarse en las primeras 24-48 horas.

En los lactantes, su uso en combinación con los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados se ha mostrado efectiva en el tratamiento de las crisis más graves²⁵⁴.

B

Glucocorticoides sistémicos. Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente^{209,218}, siendo la vía oral la de elección frente a la endovenosa^{255,256}. Deben administrarse en todas las crisis moderadas y graves, y en las crisis leves si con la administración de broncodilatadores no se consigue una mejoría mantenida (necesidad de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta antes de 4 horas) o el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 3-5 días o hasta la resolución.

B

Glucocorticoides inhalados. Aunque existen varios estudios que no apoyan el uso de los glucocorticoides inhalados en las crisis de asma en niños²⁵⁷⁻²⁵⁹, un metaanálisis que incluyó 470 adultos y 663 niños y adolescentes sugiere que dosis elevadas y múltiples de glucocorticoides inhalados (500 μ g cada 15 minutos de fluticasona nebulizada u 800 μ g cada 30 minutos de budesónida nebulizada o 500 μ g cada 10 minutos mediante inhalador presurizado con cámara o 400 mg cada 30 minutos de budesónida con cámara) administradas en intervalos de 30 minutos o menos y durante un periodo mínimo de 90 minutos tiene un efecto rápido y aditivo a los glucocorticoides orales²¹⁹. Los glucocorticoides inhalados no deben sustituir a los glucocorticoides sistémicos.

B

5.2.4 Pautas terapéuticas

El tratamiento de la crisis asmática depende de la gravedad de la misma y se realiza de acuerdo con el esquema de la figura 5.1. En todos los casos en los que la saturación de oxígeno esté por debajo del 94% se administrará oxígeno²⁶⁰.

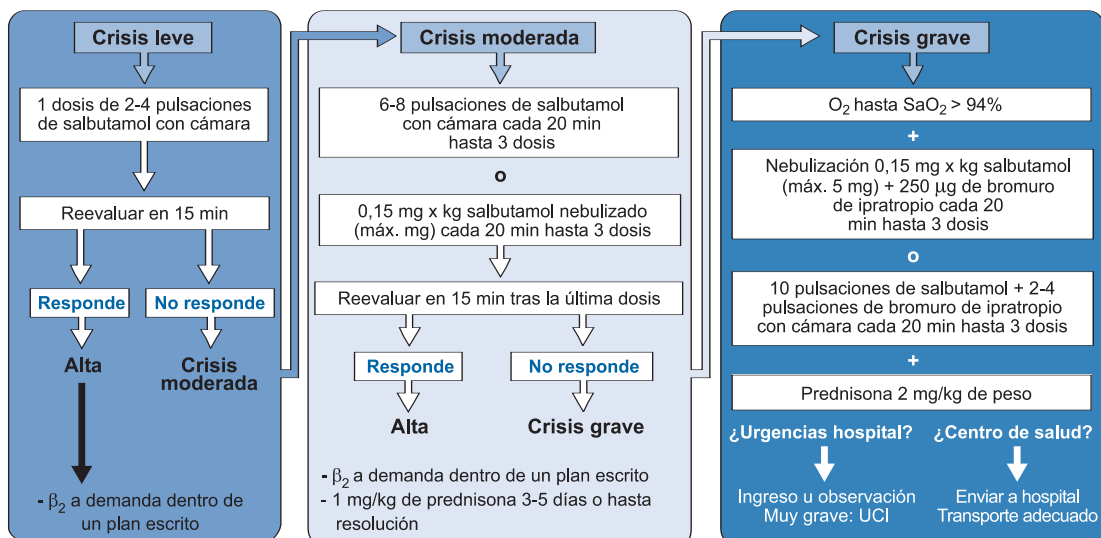
C

Se deben utilizar agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta a demanda, preferentemente utilizando un inhalador presurizado más espaciador^{249,261}. Las dosis y frecuencia de administración dependerán de la gravedad de la crisis. En las crisis moderadas y graves se añadirá un ciclo corto (3-5 días) de glucocorticoides por vía oral²⁶².

A

Las crisis graves deben derivarse a un centro hospitalario en ambulancia medicalizada administrando durante el trayecto oxígeno, broncodilatadores y glucocorticoides sistémicos.

D



kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina.

Figura 5.1. Tratamiento de la crisis asmática del niño.

RECOMENDACIONES

- Los **agonistas β₂ adrenérgicos de acción corta** a altas dosis y administrados de forma precoz y repetida se recomiendan como la primera línea de tratamiento para la crisis asmática. **R1**
- Se aconseja **individualizar la dosis** de los fármacos de acuerdo con la gravedad de la crisis y con su respuesta al tratamiento. **R1**
- En el tratamiento de la crisis asmática leve-moderada se recomienda la utilización del sistema de **inhalar presurizado con cámara espaciadora**. **R1**
- En las crisis moderadas-graves se recomienda emplear un **glucocorticoide sistémico** de forma precoz. **R1**

6. RINITIS

6.1 DEFINICIÓN

El término “rinitis” define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por los siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento o congestión nasal y/o prurito/picor de la nariz. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días²⁶³.

D

La sinusitis se acompaña siempre de una rinitis, por lo que la inflamación de los senos paranasales se denomina “rinosinusitis” y se caracteriza por presentar dos o más de los siguientes síntomas: bloqueo nasal/congestión/obstrucción, rinorrea anterior o posterior, dolor/presión facial y/o disminución o pérdida del olfato, siendo necesaria la presencia de uno de los dos primeros²⁶⁴.

C

La rinitis alérgica (RA) se ha definido, según el informe del comité de nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia (WAO), como el “cuadro clínico resultante de una reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente (IgE) sobre la nariz”²⁶⁵.

D

6.2 CLASIFICACIÓN

Hay múltiples clasificaciones de la rinitis realizadas por diversos grupos y paneles de expertos. Muchas de estas clasificaciones son poco útiles en la práctica clínica al mezclar criterios patogénicos con etiológicos. Una clasificación clínica de la rinitis, avalada por un amplio consenso internacional, es la que se propone en el documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) recientemente revisado²⁶⁶ (tabla 6.1).

D

La rinitis infecciosa es la más frecuente y se clasifica en resfriado común o rinosinusitis aguda vírica (síntomas de menos de diez días de duración),

D

Tabla 6.1 Clasificación de la rinitis

→ Infecciosa		
– Vírica.	– Bacteriana.	– Otros agentes infecciosos.
→ Alérgica, según		
– Alérgeno responsable: perenne, estacional, laboral.		
– Duración: intermitente, persistente.		
– Gravedad: leve, moderada-grave.		
→ Ocupacional		
– Duración: intermitente, persistente.		– Gravedad: leve, moderada-grave.
→ Inducida por fármacos		
– Ácido acetilsalicílico – Otros fármacos		
→ Hormonal		
→ Otras causas		
– NARES.	– Por irritantes.	– Por alimentos.
– Emocional.	– Atrófica.	
→ Idiopática		

Clasificación de la rinitis adaptada del documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA); NARES, síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (Bousquet²⁶⁶).

rinosinusitis aguda no vírica (los síntomas empeoran tras cinco días o se mantienen tras diez días) o rinosinusitis crónica con o sin pólipos (síntomas de más de 12 semanas de duración)²⁶⁴.

La RA es la más frecuente de las rinitis no infecciosas²⁶⁶ y la más relacionada con el asma. La clasificación de la RA cambió a partir de la publicación del documento ARIA²⁶⁷ debido a que la clasificación clásica en estacional, perenne y ocupacional no reflejaba la realidad clínica de los pacientes²⁶⁸. La clasificación de ARIA actualmente propuesta ha sido validada²⁶⁹, aunque se han propuesto criterios para diferenciar la rinitis moderada de la grave²⁷⁰, (tabla 6.2).

6.3 EPIDEMIOLOGÍA

La forma más frecuente de rinitis es la infecciosa. Su incidencia en adultos es de 2 a 5 episodios de resfriado común al año y en niños de 7 a 10 episodios al año²⁶⁴.

La prevalencia de RA en la población general española se ha estimado en torno al 21,5% (edad media 31,3 años), de las que el 21-64% son persistentes, el 36-79% intermitentes, el 48,5-63% perennes y el 37-51,5% esta-

Tabla 6.2 Clasificación de la rinitis alérgica (RA)

→ Según duración
INTERMITENTE significa que los síntomas están presentes: – 4 días a la semana. – o durante ≤ 4 semanas consecutivas. PERSISTENTE significa que los síntomas están presentes: – > 4 días a la semana. – y > 4 semanas consecutivas.
→ Según gravedad
LEVE significa que ninguno de los siguientes ítems está presente: – Alteración del sueño. – Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas. – Afectación de las tareas escolares o laborales. – Los síntomas son molestos. MODERADA significa que uno, dos o tres de los anteriores ítems están presentes. GRAVE significa que los cuatro ítems están presentes.

Clasificación de la RA según el documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* (modificado por Valero²⁷⁰).

cionales^{271,272}. El 82% de las intermitentes son leves (18% moderadas/graves) y el 44% de las persistentes leves (56% moderadas/graves).

Un estudio realizado en nuestro país constató que la rinitis era el motivo de consulta más frecuente en las Consultas de Alergología (55,5% del total). De todas estas consultas, en el 72% se pudo constatar una etiología alérgica, el 51,9% estaba sensibilizado a pólenes y el 40,2% a ácaros, siendo la polisensibilización muy frecuente (31,2%). En un 37,3% de los pacientes con rinitis se diagnosticó asma²⁷³.

En el estudio ISAAC se ha determinado recientemente una prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis del 7,9% en niños españoles de 6-7 años (incremento anual de 0,33%) y del 15% en niños de 13-14 años (incremento anual de 0,10%)²⁷⁴.

6.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la rinitis es fundamentalmente clínico.

La historia familiar de alergia, la estacionalidad de los síntomas, la coincidencia de síntomas oculares y nasales y la relación con la exposición a epitelios, pólenes y polvo son datos clínicos con alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de la RA²⁷⁵. En el diagnóstico etiológico de rinitis alérgica las

pruebas más costoefectivas son las pruebas cutáneas de punción epidérmica o *prick* y/o test *in vitro* para IgE específica sérica²⁷⁶. En casos de duda se debe realizar la prueba de provocación nasal específica con el alérgeno sospechoso²⁷⁷. Es preciso tener en cuenta que los resultados de las pruebas cutáneas o las IgE específicas positivas a algunos alérgenos pueden ser irrelevantes desde el punto de vista clínico. Otras pruebas complementarias son la valoración objetiva de la obstrucción nasal (rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, medición del flujo máximo inspiratorio nasal) y la valoración del olfato mediante olfatometría (fig. 6.1).

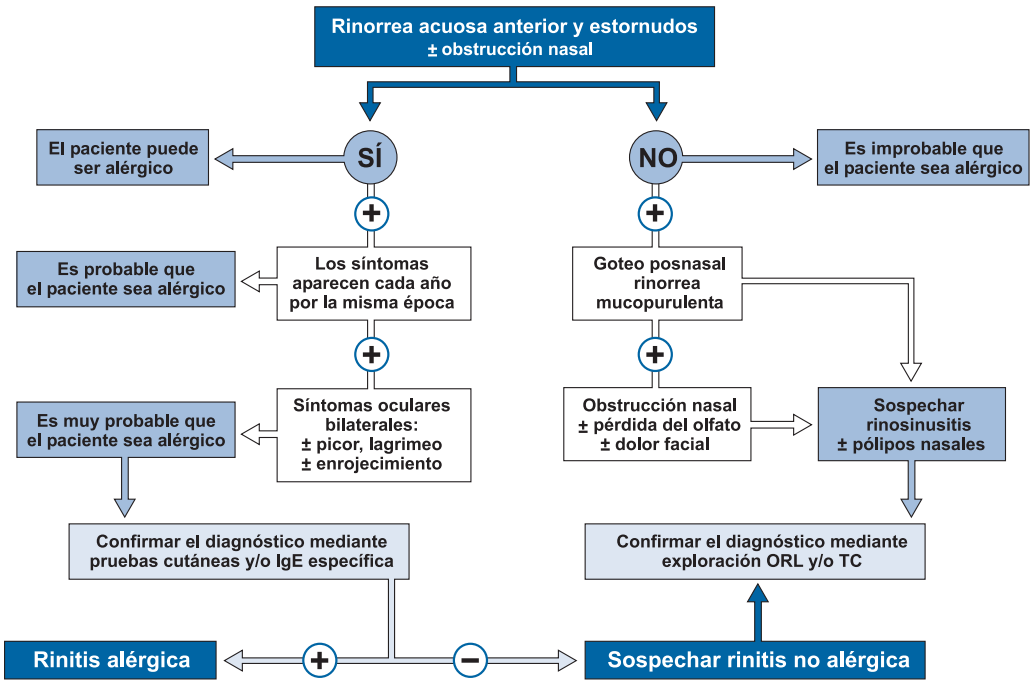


Figura 6.1. Algoritmo de diagnóstico diferencial de la rinitis (modificado de Bousquet²⁶⁶).

6.5 RINITIS Y ASMA

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre rinitis y asma^{266,278}.

La prevalencia de rinitis en enfermos asmáticos es muy alta, mucho mayor que en la población general²⁷⁹. En nuestro país, dos estudios recientes mostraron una prevalencia de rinitis en personas con asma del 71% y del

C

C

89,5%^{280,281}. En un estudio realizado en España y Portugal, el 49% de los pacientes con RA padecían asma²⁷². Se ha demostrado un incremento paralelo en la prevalencia de asma y rinitis también en España²⁸². Hay una relación temporal entre el comienzo de la RA y el asma, precediendo habitualmente la rinitis al desarrollo de asma²⁸³. La RA y la rinitis no alérgica han demostrado ser un factor de riesgo para padecer asma^{279,284}. Asimismo, padecer rinitis agrava el asma y aumenta el consumo de recursos sanitarios^{285,287}.

Se han demostrado cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de los pacientes no asmáticos con RA²⁸⁸, al igual que inflamación eosinofílica nasal en los pacientes asmáticos sin clínica nasal²⁸⁹.

El tratamiento de la RA puede mejorar algunos aspectos del asma (tabla 6.3); no obstante una revisión sistemática no confirmó que dicha mejora fuera estadísticamente significativa²⁹⁰.



Tabla 6.3 Estudios que analizan los efectos sobre el asma tras tratamiento de la rinitis asociada

Autores	Localización	N	Tipo estudio	Variable	Comentarios
Adams, 2002	EE. UU.	13.844	Cohorte retrospectiva	RR 0,7 (visitas Urgencias)	Pacientes con glucocorticoides nasales
Crystal-Peters, 2002	EE. UU.	4.944	Cohorte retrospectiva	RR 0,5 (visitas Urgencias/hospitalizaciones)	
Corren, 2004	EE. UU.		Casos/controles	RR 0,56 (hospitalizaciones)	Pacientes con glucocorticoides nasales
Moller, 2002	Europa	205	ECA	RR 0,40 (desarrollar asma)	IT 3 años
Grembiale, 2000	Reino Unido	44	ECA	HRB ↓ PM	IT 2 años
Polosa, 2003b	Italia	30	ECA	HRB ↓ AMP no para PM	IT 3 años
Dahl, 2005b	Europa	262	ECA	Tendencia a mejoría no estadísticamente significativa	Fluticasona nasal
Lombardi, 2001	Italia	51	EC no aleatorizado	HRB ↓ PM	IT 3 años
Taramarcaz, 2003	Múltiple (revisión Cochrane)	425	Revisión sistemática ECA	Tendencia a mejoría no estadísticamente significativa	11 ECA evalúan eficacia glucocorticoides nasales

EC, ensayo clínico aleatorizado; ECA, ensayo clínico; HRB, hiperrespuesta bronquial; IT, inmunoterapia; N, población; PM, prueba de metacolina inhalada; RR, riesgo relativo.

6.6 TRATAMIENTO

La estrategia terapéutica de la RA incluye: educación del paciente, evitación de alérgenos y contaminantes y farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno-específica^{266,291,292}. En la elección del tratamiento farmacológico se deben evaluar la eficacia, la seguridad y la relación coste-efectividad de los medicamentos, las preferencias de los pacientes, la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. El tratamiento farmacológico de la RA debe incluir recomendaciones claras y de manera escalonada según la gravedad (tabla 6.4); (fig. 6.2).

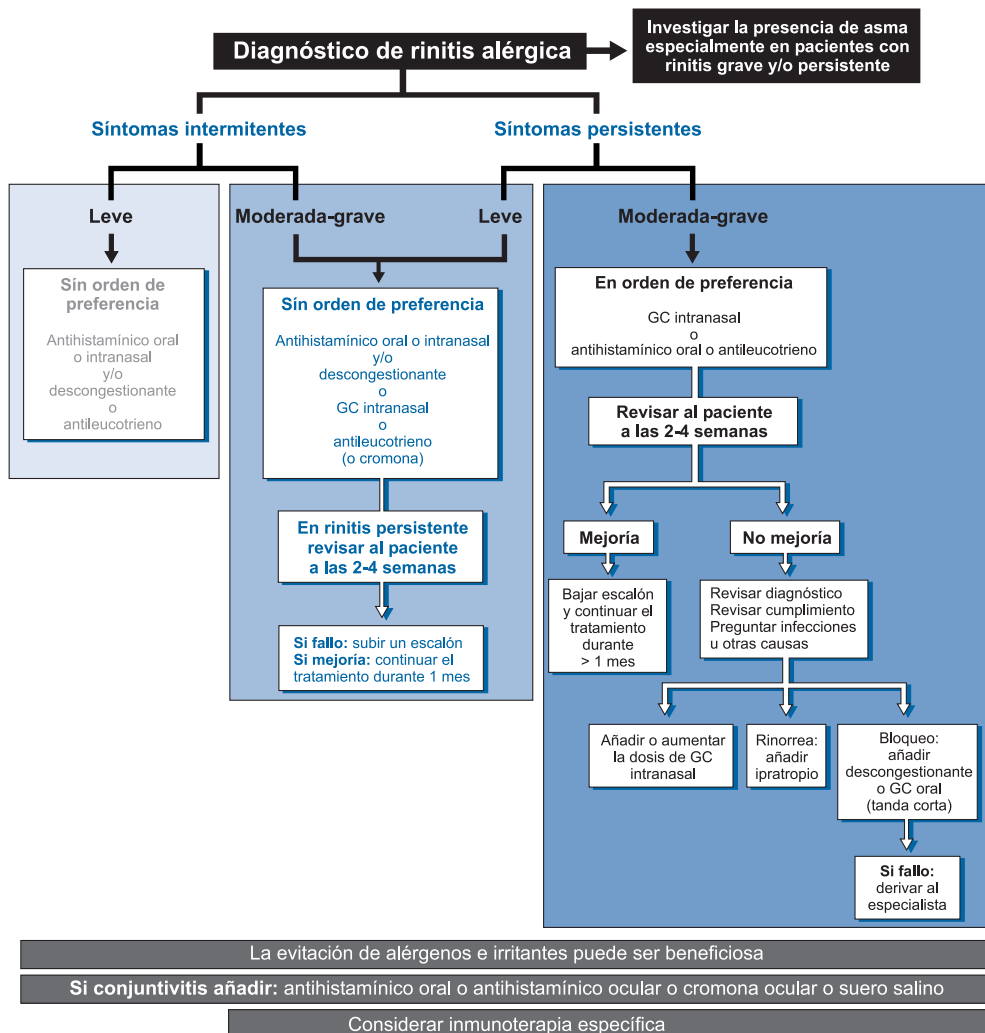
Los antihistamínicos H₁ orales mejoran los síntomas de la rinitis, tanto en adultos como en niños²⁹³, incluyendo la rinorrea, los estornudos, el picor nasal y los síntomas oculares^{294,295}, aunque son menos efectivos en la obstrucción nasal²⁹⁶. Los antihistamínicos H₁ de segunda generación presentan menos efectos secundarios (cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mequitazina, mizolastina y rupatadina)²⁹⁷

A

Tabla 6.4 Niveles de recomendación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la rinitis alérgica (basado en parte en Bousquet²⁶⁶)

	Rinitis estacional	Rinitis estacional	Rinitis perenne	Rinitis perenne	Rinitis persistente
	Adultos	Niños	Adultos	Niños	
Antihistamínicos H ₁ orales	R1	R1	R1	R1	R1
Antihistamínicos H ₁ nasales	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Glucocorticoides nasales	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Glucocorticoides orales	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Antileucotrienos	R1	R1 (> 6 años)	–	–	Sin datos
Cromonas nasales	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Descongestionantes nasales	R2	R2	R2	R2	Sin datos
Anticolinérgicos nasales	–	–	R1	R1	Sin datos
Inmunoterapia subcutánea	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Inmunoterapia sublingual	R1	R1	R1	R1	Sin datos
Anti-IgE	R1	R1 (> 12 años)	R1	R1 (> 12 años)	Sin datos
Evitación alérgica	R2	R2	R2	R2	Sin datos

IgE, inmunoglobulina E.



GC: glucocorticoides.

Figura 6.2. Algoritmo del abordaje terapéutico de la rinitis alérgica de acuerdo con las guías internacionales ARIA²⁶⁶.

y tienen leves efectos antiinflamatorios²⁹⁸. Los antihistamínicos H₁ tópicos (azelastina, emedastina, ketotifeno, levocabastina y olopatadina) también se han mostrado eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica²⁹⁹.

Los glucocorticoides (beclometasona, budesónida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) son los fármacos antiinflamatorios más potentes y eficaces en el tratamiento de la RA y la rinitis no alérgica^{300,301}, tanto en adul-

tos como en niños. La aplicación tópica de glucocorticoides proporciona una elevada concentración del fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos adversos sistémicos. Su eficacia mejorando los síntomas de la RA, incluyendo la obstrucción nasal y los síntomas oculares, está bien documentada. Constituyen la primera línea de tratamiento de la RA persistente moderada-grave.

D

Los glucocorticoides orales en pautas de corta duración se utilizan en casos de rinitis graves que no responden a otros tratamientos²⁶⁶.

A

Los descongestionantes intranasales (oximetazolina y xilometazolina) pueden ser utilizados durante un periodo corto de tiempo en pacientes con obstrucción nasal importante³⁰². Su uso prolongado puede desencadenar una rinitis medicamentosa. Aunque eficaces, los descongestionantes orales (fenilefrina y pseudoefedrina), solos o asociados a antihistamínicos orales, no están exentos de efectos adversos sistémicos.

A

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast y zafirlukast) son eficaces en el tratamiento de las rinitis y conjuntivitis alérgicas, tanto en adultos como en niños. Estos fármacos se han mostrado igual de eficaces que los antihistamínicos, pero menos que los glucocorticoides tópicos nasales³⁰³.

A

Los anticolinérgicos tópicos (bromuro de ipratropio) son eficaces y están recomendados en el tratamiento de la rinorrea refractaria a otros tratamientos, en RA y en rinitis no alérgica³⁰⁴.

A

Las cromonas tópicas (cromoglicato sódico) han mostrado una eficacia moderada en el tratamiento de la rinitis y la conjuntivitis alérgica³⁰⁵.

A

El omalizumab (anti-IgE) se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la RA en adultos y niños mayores de 12 años³⁰⁶. Sin embargo, en España no está aprobado su uso para esta indicación.

A

La inmunoterapia específica con alérgenos es eficaz en el tratamiento de la RA causada por pólenes y ácaros, en adultos y en niños, tanto en su forma de administración subcutánea como con la oral (sublingual). Precisa para su indicación un correcto diagnóstico alergológico. Puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la frecuencia de aparición de asma y previniendo nuevas sensibilizaciones^{165,307,308}.

D

Las medidas de evitación de alérgenos de interior (ácaros) han demostrado una disminución de los niveles de exposición, pero no una mejoría en los síntomas y la evolución de la enfermedad³⁰⁹.

Los principios del tratamiento de la rinitis en niños son los mismos que en los adultos, pero hay que tener especial cuidado con los efectos adversos. Las dosis deben ser las adecuadas y en algunos casos hay que considerar la edad del paciente para recetar ciertos fármacos²⁶⁶.

D

RECOMENDACIONES

- La **clasificación de la rinitis alérgica** se establecerá en función de: su **duración**, en intermitente y persistente y su **gravedad**, en leve, moderada y grave. **R2**
- Se recomienda establecer el **diagnóstico** de rinitis por criterios clínicos (síntomas). **R2**
- Para confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica se aconseja realizar pruebas cutáneas (*prick*) y/o la determinación de IgE específica sérica. **R2**
- Ante un diagnóstico de **asma** es aconsejable investigar la presencia de rinitis y viceversa para realizar una estrategia de diagnóstico y tratamiento conjunta. **R2**
- En el **tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica** se recomienda el empleo de antihistamínicos orales y tópicos nasales, junto con glucocorticoides tópicos nasales. **R1**
- En pacientes alérgicos (adultos y niños) adecuadamente seleccionados se recomienda la **inmunoterapia alérgeno-específica**. **R1**

7. CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

7.1. ASMA Y EMBARAZO

El 4-7% de las embarazadas padece asma, siendo el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo. Hasta un 20% de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6% precisan ingreso hospitalario por agudización grave³¹⁰. Dichas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50% pueden padecer una exacerbación³¹¹. Los desencadenantes más frecuentes son los virus. Las exacerbaciones en la embarazada se asocian a un bajo cumplimiento o adherencia al tratamiento glucocorticoideo inhalado de mantenimiento^{310,312}.

B

7.1.1 Efectos del asma sobre el embarazo

Las embarazadas asmáticas presentan una mayor incidencia de complicaciones, entre las que destacan hemorragias, eclampsia, hipertensión, placenta previa, necesidad de parto por cesárea y nacimientos de bajo peso y/o prematuros³¹³. En el asma mal controlada, la hipoxemia ocasionada por una exacerbación es el principal factor de riesgo para parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino y nacimientos con bajo peso³¹⁴.

C

Los resultados de algunos estudios recientes sugieren que las asmáticas embarazadas, en las que el feto es de sexo femenino, padecen un deterioro de su condición asmática, con un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones por la enfermedad, durante el periodo gestacional³¹⁵.

7.1.2 Tratamiento del asma en el embarazo

Prácticamente todos los medicamentos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta; sin embargo, son pocos los que tiene repercusiones sobre el feto. Un mal control del asma materna conlleva un mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratógenos de los fármacos empleados en el tratamiento habitual del asma³¹⁶⁻³¹⁸. Los fármacos que han de

C

emplearse en el asma de la gestante no difieren sustancialmente de los que se emplean en cualquier otra mujer asmática con el mismo nivel de gravedad, incluidas las agudizaciones³¹⁸⁻³²⁰.

C

Un estudio realizado en 2.014 recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con budesónida inhalada durante el periodo de gestación no constató una mayor incidencia de teratogénesis (3,8%), en comparación con la de la población general (3,5%)³²¹.

B

Los estudios clínicos que compararon la seguridad de los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (fundamentalmente salbutamol) no observaron un mayor riesgo de efectos secundarios^{319,322}. No hay información disponible sobre los de acción larga.

B

Tampoco los ensayos que evaluaron la seguridad de las teofilinas (categoría de riesgo C según la FDA) en el embarazo constataron un mayor riesgo de efectos adversos.

B

Respecto al uso de glucocorticoides orales (categoría de riesgo B según la FDA), si bien en el pasado se asociaron a un mayor riesgo de malformaciones fetales (particularmente cuando se tomaban en el primer tercio del embarazo)³²³, la evidencia disponible en la actualidad no es concluyente en mostrar dicho efecto. Se considera que pueden administrarse durante el embarazo³²⁴ siempre que su uso esté justificado.

B

No existen estudios concluyentes sobre la seguridad de los antileucotrienos en el embarazo³²⁵.

RECOMENDACIONES

- Dado que un **mal control del asma durante el embarazo** conlleva un aumento de la morbilidad materna y fetal por el riesgo de padecer una exacerbación asmática grave, se aconseja seguir estrechamente el grado de control del asma durante el mismo.
- En el **tratamiento de mantenimiento del asma de la mujer embarazada** se recomienda utilizar los fármacos habitualmente empleados (agonistas β_2 adrenérgicos y glucocorticoides inhalados).

R2

R1

Tabla 7.1 Resumen del nivel de evidencia para el manejo global y terapéutico de la mujer embarazada asmática^{319,320}

Recomendación para el asma durante el embarazo	Nivel de evidencia
El efecto del asma sobre el embarazo y viceversa no suponen contraindicación para la gestación.	B
Estar bajo un tratamiento que controle los síntomas asmáticos es más seguro para la paciente y para el feto.	B
La evaluación ha de incluir valoraciones clínicas, espirometría y ocasional medición de parámetros inflamatorios.	B
Para evaluar la función pulmonar es preferible la espirometría frente a la medición del flujo respiratorio máximo, aunque ésta podría ser suficiente.	C
Se recomienda la evaluación de la función pulmonar (espirometría) de rutina en pacientes embarazadas con asma persistente, ya que la función pulmonar y la gravedad del asma podrían variar durante la gestación.	C
Los glucocorticoides inhalados son la terapia controladora de primera elección en el asma persistente.	B
La budesónida es el glucocorticoide de elección.	B
El salbutamol inhalado es la terapia de alivio de elección.	B
Salmeterol y formoterol pueden utilizarse en casos seleccionados, valorando el análisis riesgo-beneficio.	C
Montelukast, zafirlukast y nedocromilo sódico pueden seguir empleándose en gestantes con asma de control difícil que han respondido previamente a estos fármacos.	C
Se puede continuar la inmunoterapia en pacientes que estén en dosis de mantenimiento y que obtengan beneficio terapéutico demostrado.	B
No contraindican la lactancia: la prednisona, las teofilinas, los antihistamínicos, los glucocorticoides inhalados, los agonistas adrenérgicos β_2 ni el cromoglicato disódico.	B
Se disminuye la necesidad de medicación si se identifican, controlan y evitan factores maternos desencadenantes (obesidad, alérgenos, irritantes y humo del tabaco).	B
Aplicación del programa de educación en asma: monitorización de síntomas y de la variabilidad diaria de la función pulmonar (medidor de flujo espiratorio máximo), revisión de la correcta técnica inhalatoria, instauración y revisión periódica del plan de acción.	C

7.2 ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Se acepta que un 5% de los enfermos asmáticos padecen asma de control difícil (ACD)³²⁶. Aunque no existe una definición universalmente aceptada, la SEPAR ha propuesto una aproximación diagnóstica basada en criterios mayores y menores³²⁷. El ACD engloba a todos aquellos pacientes con asma cuya enfermedad se caracteriza por ser particularmente agresiva, que está insuficiente o mal controlada, a pesar de seguir una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico³²⁷. Se entienden como sinónimos de ACD asma refractaria, asma resistente al tratamiento, asma resistente a glucocorticoides, asma corticodependiente y asma difícil.

D

7.2.1 Diagnóstico y factores asociados

El diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma (tabla 7.2) y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad (tabla 7.3) (fig. 7.1). Sólo un 55% de los enfermos con sospecha inicial de ACD confirman el diagnóstico³²⁸. En el ACD puede ser necesario el ingreso hospitalario para determinar si un tratamiento convencional, pero supervisado, obtiene mejores resultados. El 10% de los casos de ADC tienen problemas psiquiátricos mayores^{328,329}. En tanto persista la sospecha clínica de ACD, deberán agotarse las técnicas diagnósticas que se describen en la tabla 7.4.

C

D

Tabla 7.2 Enfermedades que se asemejan o se asocian frecuentemente al asma	
→ Otras enfermedades	
– Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. – Fibrosis quística y bronquiectasias. – Bronquiolitis. – Fallo ventricular izquierdo.	– Enfisema buloso o por déficit de α-1 antitripsina. – Obstrucción traqueal o de vías aéreas centrales. – Hiperventilación. – Enfermedad neuromuscular.
→ Enfermedades relacionadas con el asma	
– Rinosinusitis. – Aspergilosis broncopulmonar alérgica. – Trastornos psiquiátricos. – Síndrome carcinoide. – Hipertiroidismo.	– Reflujo gastroesofágico. – Disfunción de cuerdas vocales. – Síndrome de Churg-Strauss. – Neumonía eosinófila. – Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Tabla 7.3 Factores agravantes del asma

→ Exposición continuada a alérgenos o irritantes	
– Mascotas.	– Ácaros del polvo doméstico.
– Hongos de ambiente.	– Humo de tabaco.
– Inhalación de cocaína.	– Exposiciones ocupacionales.
→ Fármacos	
– Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios inhibidores de la COX-1.	– Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.
– β -bloqueantes.	
→ Otros factores	
– Estrés, ansiedad, depresión, pánico.	– Estado premenstrual.

COX-1, ciclooxygenasa 1.

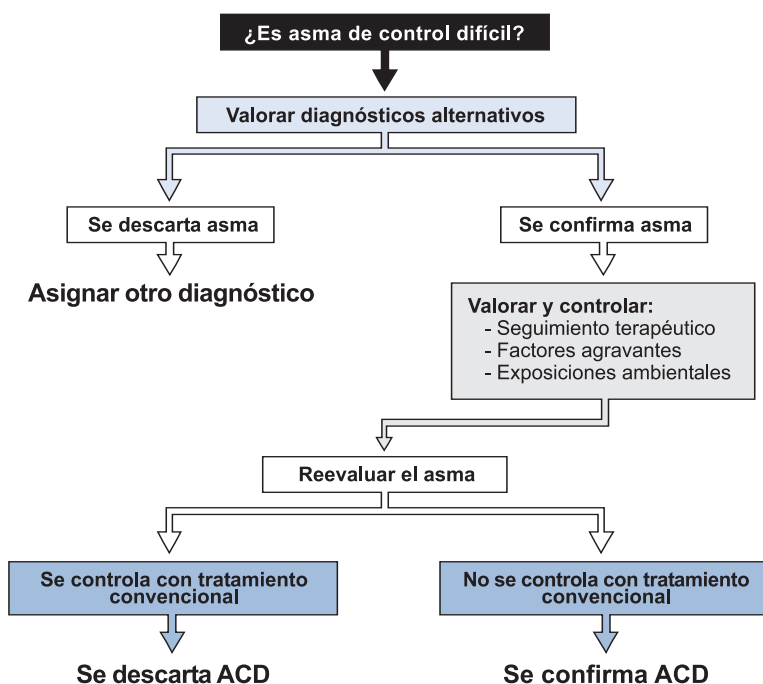


Figura 7.1. Algoritmo para el diagnóstico de asma de control difícil (ACD).

Tras un diagnóstico de certeza de asma, en poco más de la mitad de los casos con sospecha inicial de ACD se confirma la sospecha tras tres pasos obligatorios:

- Realizar un diagnóstico diferencial detallado.
- Asegurarse de que el tratamiento del asma es correcto y se cumple.
- Identificar agravantes del asma y exposiciones medioambientales y controlar ambos.

Tabla 7.4 Técnicas y actitudes diagnósticas recomendadas en el estudio del asma de control difícil

→ Confirmar el diagnóstico de asma	
– Espirometría con prueba broncodilatadora. – Prueba de broncoconstricción (metacolina, histamina y otras). – Variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo.	
→ Confirmar el buen seguimiento terapéutico	
– Ingreso hospitalario con tratamiento supervisado. – Nivel matutino de cortisol plasmático (pacientes en tratamiento con glucocorticoides orales).	
→ Evaluación de otras enfermedades respiratorias	
– Volúmenes pulmonares. – TC de senos y vías respiratorias altas. – Óxido nítrico exhalado (FE_{NO}). – Broncoscopia.	– Difusión alveolo-capilar. – TC de alta resolución de tórax. – Laringoscopia. – Recuento de células inflamatorias en esputo.
→ Evaluación de factores agravantes	
– Evaluación alérgica con <i>prick test</i> /IgE. – Evaluación psiquiátrica.	– pH-metría esofágica. – Evaluación de riesgo laboral respiratorio
→ Completar el diagnóstico con el fenotipo de ACD	

ACD, asma de control difícil; IgE, inmunoglobulina E; TC, tomografía computarizada.

7.2.2 Tratamiento

A pesar de sus efectos secundarios, los glucocorticoides orales siguen siendo el fármaco de elección. Su administración debe ajustarse a la mínima dosis que permita mantener al paciente oligosintomático y con el mínimo de exacerbaciones. El control total de la enfermedad no es siempre la meta final del tratamiento. Por ello, se acepta un uso relativamente frecuente de medicación de rescate y conviene acordar con el paciente un compromiso respecto al nivel de síntomas tolerables. El ahorro de glucocorticoides orales ha sido el principal objetivo de una serie de medicamentos (inmunomoduladores) utilizados específicamente en el ACD. La reducción de glucocorticoides que han proporcionado el uso de dichos fármacos ha sido muy modesta y su papel en el tratamiento del ACD no está del todo establecido. La aproximación más reciente en este sentido ha sido el tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (etanercept), que tras una publicación inicial prometedora³³⁰ no ha confirmado su eficacia en un ensayo clínico reciente³³¹.

Algunos enfermos con ACD pueden beneficiarse del tratamiento con teofilina ajustando sus niveles séricos al rango terapéutico³³².

D

B

C

Reconocer el fenotipo del enfermo puede aportar ventajas terapéuticas³³³. Así, en el asma asociada a atopía, con altos niveles de IgE, omalizumab disminuye el número de hospitalizaciones y las visitas a los Servicios de Urgencias³³⁴. Por otra parte, en el asma asociada a poliposis nasal e intolerancia a aspirina podrían ser útiles los antileucotrienos³³². Otro grupo de asmáticos con crisis graves y súbitas (*brittle asthma* tipo II) podrían beneficiarse de la autoadministración de epinefrina con jeringas precargadas (Altellus®)³²⁶.

B

D

RECOMENDACIONES

- Los pacientes con **asma de control difícil (ACD)** deberían ser controlados habitualmente en **consultas especializadas** y por personal sanitario con experiencia. R2
- En el abordaje diagnóstico y terapéutico del ACD se recomienda seguir un **esquema protocolizado** mediante algoritmos de decisión que, de forma secuencial, establezcan las maniobras y fármacos que se deben emplear de forma racional, de menor a mayor agresividad. R2
- Reconocer el **fenotipo de ACD** puede aportar ventajas terapéuticas. R1
- El **tratamiento del ACD no debería perseguir el control absoluto** de los síntomas, por lo que es recomendable acordar con el paciente un nivel tolerable máximo de síntomas asmáticos. R2

7.3 ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO

La inhalación de determinados agentes (tabla 7.5) en el lugar de trabajo puede ser causa de asma o empeorar un asma ya existente. La primera situación se conoce como “asma ocupacional” (AO) y la segunda como “asma agravada por el trabajo” (AAT).

7.3.1 Asma ocupacional

El AO es una enfermedad caracterizada por una limitación variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial y/o inflamación de la vía aérea debida a causas y condiciones atribuibles a un ambiente laboral determinado y no a estímulos que se encuentran fuera del mismo³³⁵. Se trata de la enfermedad respiratoria más frecuente de origen laboral y puede llegar a representar hasta el 25% de todos los casos de asma de inicio en el

C

Tabla 7.5 Agentes causantes de asma ocupacional^{152,336}

INMUNOLÓGICA O CON PERIODO DE LATENCIA		
Clase	Agente	Industria/exposición
Alto peso molecular		
Enzimas	Alcalasa, amilasa, otros.	Jabones, panadería, industria alimentaria.
Cereales y harinas	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, molino, transporte, agricultura.
Animales	Rata, cobaya, vaca, crustáceos, etc.	Trabajadores de laboratorio, veterinarios, agricultores, procesadores de marisco.
Látex	Látex	Sanitarios
Bajo peso molecular		
Diisocianatos	Diisocianato de tolueno (TDI), de metileno (MDI) y de hexametileno (HDI).	Poliuretano, barnices plásticos, aislantes, pintura con pistola.
Anhídridos ácidos	Ácido ftálico, ácido trimelítico, hexahidroftálico, ácido tetracloroftálico dianhidropiro-melítico.	Plásticos y resinas, adhesivo, industria química, retardante de llama.
Metales	Sales de platino, sulfato de cobalto, sulfato y sales de cromo, dicromato potásico.	Refinería de platino, pulidores, pintura cromada y plateada, curtidores, esmerilado.
Antibióticos	Penicilina, espiramicina, tetraciclina	Industria farmacéutica
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilpropanolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, aminoetanolamina, hexametilente-tramicina.	Industria química, pintura en aerosol, manufactura de esquís, lacas, fotografía, gomas, soldadura, cables.
Maderas	Cedro rojo, colofonia.	Maderas, soldadura electrónica.
Miscelánea	Glutaraldehído, sales de persulfato, cianoacrilato, metilmetacrilato, polietileno, cloramina.	Enfermería/endoscopia, peluquería, ortopedia, pegamento, empaquetado de papel, bolsas de plástico, esterilizador.
NO INMUNOLÓGICA O SIN PERIODO DE LATENCIA		
Lejía/sulfumán	Cloro y amoniaco	Limpieza
Humos	Humos	Bomberos, accidentes, etc.
Gases	NOx, SO ₂ , ozono	Metalurgia, agricultura, etc.
Otros	Resinas, ácido acético, sosa, etc.	Industria química, sanitarios etc.

NOx, óxido de nitrógeno; SO₂, dióxido de azufre.

adulto³³⁷. En función del mecanismo de acción y de la existencia o no de periodo de latencia, se distingue:

7.3.1.1 Asma ocupacional inmunológica o con periodo de latencia

El mecanismo inmunológico por el cual determinados agentes causan AO puede estar mediado o no por IgE. En general, se acepta que partículas de alto peso molecular (proteínas) generan una respuesta mediada por IgE, siendo posible demostrar sensibilización a estos agentes mediante pruebas cutáneas o *in vitro* mediante determinación de IgE específica por métodos de ELISA e *immunobloting*⁶⁸. Ser atópico incrementa el riesgo de desarrollar AO^{338,339}.

Es frecuente la asociación con rinitis³⁴⁰ y el hecho de padecer rinitis ocupacional incrementa el riesgo de padecer AO³⁴¹. En general, los agentes de bajo peso molecular, cuando inducen asma por un mecanismo inmunológico, suelen hacerlo por vía no dependiente de la IgE, aunque en ocasiones, algunos de ellos (isocianatos, persulfatos o metales) pueden ocasionar asma por un mecanismo mediado por IgE³⁴².

El diagnóstico de esta entidad se fundamenta en la historia clínica y laboral detallada, la demostración de sensibilización cuando el mecanismo está mediado por la IgE, la constatación de asma y finalmente, relacionar el asma con la ocupación³⁴³. En la figura 7.2 se resume cuándo y cómo utilizar los distintos métodos diagnósticos disponibles.

La prueba de provocación bronquial específica se considera la prueba patrón de oro para el diagnóstico de certeza de AO³⁴⁴.

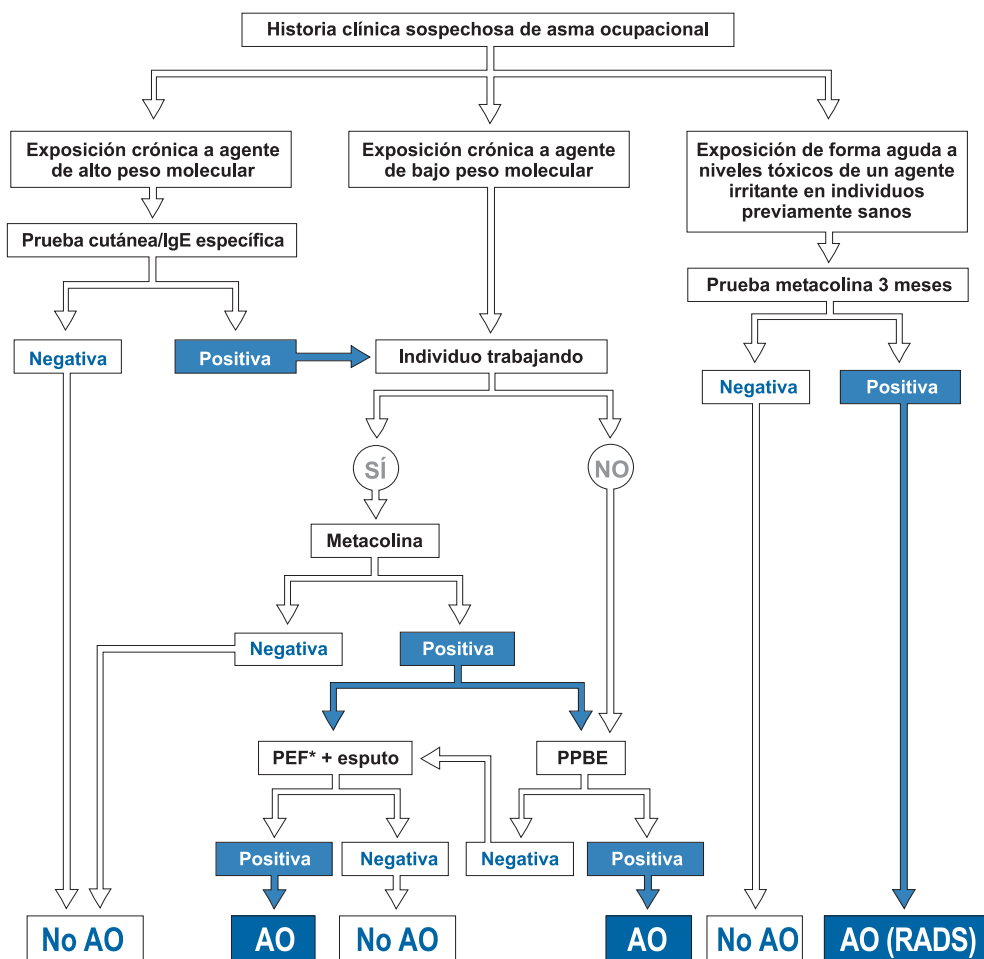
Diversos estudios mostraron que el cese de la exposición al agente causal laboral del AO conlleva una mejoría clínica significativa³⁴⁵.

Los síntomas y las alteraciones de la función pulmonar pueden persistir durante años tras la última exposición al agente causal³⁴⁶.

La reducción de los niveles ambientales del agente causal minimiza el número de individuos que se sensibilizan y que por lo tanto pueden desarrollar AO³⁴⁷.

7.3.1.2 Asma ocupacional no inmunológica o sin periodo de latencia

La inhalación de altas concentraciones de agentes irritantes puede originar un AO no inmunológica o síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea (RADS)³⁴⁸. El diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos¹⁵². Si el



AO: asma ocupacional; PEF: flujo espiratorio máximo; PPBE: prueba de provocación bronquial específica; RADS: síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea. *Mediciones realizadas tras 15 días de período laboral y 15 días de baja laboral; esputo-análisis del cambio en el número de eosinófilos.

Figura 7.2. Algoritmo para el diagnóstico del asma ocupacional.

paciente se recupera o el asma se controla con el tratamiento habitual, no es estrictamente necesario el cambio de puesto de trabajo³⁴⁹. Existen dudas sobre si la exposición crónica a bajas dosis de irritantes puede ser causa de AO³⁵⁰.

7.3.2 Asma agravada por el trabajo

Se considera AAT aquella situación en la que el empeoramiento del asma de un paciente se debe a circunstancias atribuibles al lugar de trabajo.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, cuando el paciente refiere un deterioro clínico relacionado con el trabajo de un asma ya existente previamente a la ocupación, si se demuestran alteraciones en la función pulmonar en relación con el trabajo y si se descarta un asma ocupacional³⁵¹.

D

El tratamiento se basa, además de en el tratamiento farmacológico adecuado, en mejorar las condiciones ambientales del lugar de trabajo y en el uso de sistemas de protección. Sólo en casos graves el paciente necesita abandonar su ocupación laboral³⁵².

RECOMENDACIONES

- En el **asma de inicio del adulto** se debe descartar su origen ocupacional.
- La prueba de referencia para el **diagnóstico del asma ocupacional inmunológica** es la prueba de provocación bronquial específica.
- Para el **diagnóstico de asma agravada por el trabajo** se recomienda la demostración de un deterioro de la función pulmonar en relación con el trabajo en una persona previamente diagnosticada de asma.
- En el **tratamiento del asma ocupacional inmunológica** se recomienda el cese total de la exposición al agente causal.
- En el **síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea (RADs)**, si se consigue el control del asma, con o sin tratamiento médico, no es necesario el cambio de puesto de trabajo.

R2

R2

R2

R2

R2

7.4. DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

La disfunción de cuerdas vocales se define como una “aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración que puede simular una crisis de asma”³⁵³. Se puede presentar como estridor laríngeo, disnea, disfonía, tos seca, tiraje muscular y/o respiración superficial, y puede acompañarse de sibilancias en la región torácica superior³⁵⁴. Es más frecuente en mujeres adolescentes³⁵⁵ y se ha relacionado con el ejercicio físico³⁵⁶ y con factores psiquiátricos (ansiedad y trastornos de la personalidad)³⁵⁴. El diagnóstico se establece al objetivar movimientos paradójicos y aducción de las cuerdas vocales mediante rinofibrovideolaringoscopia³⁵⁴. La espirometría puede mostrar interrupciones del asa inspiratoria y un incremento del cociente entre el flujo espiratorio forzado y el flujo inspiratorio forzado al

B

D

50% de la capacidad vital³⁵⁷. Los tratamientos propuestos son las técnicas de rehabilitación logofoniatría y de relajación, agentes anticolinérgicos inhalados, la inhalación de helio o el uso de una mascarilla facial con resistencia inspiratoria³⁵⁸.

C

RECOMENDACIONES

- El **diagnóstico** de la disfunción de cuerdas vocales se realizará mediante rinofibrovideolaringoscopia.
- En el **tratamiento** de la disfunción de cuerdas vocales se aconseja el empleo de técnicas de rehabilitación logofoniatría y de relajación de las cuerdas vocales.

R2

R2

Bibliografía

- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/OI.
- GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. <http://www.ginasthma.com>.
- NAEP-EP3 2007. Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
- BTS 2007. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2007. <http://www.sign.ac.uk/guidelines>. Thorax. 2008; 63(Suppl 4): iv1-121.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336(7650): 924-6.
- ECRHS. The European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. 2002; 20: 1071-9.
- ISAAC. ISAAC STEERING COMMITTEE. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir. 1996; 9: 687-95.
- Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo español del estudio europeo del asma. Med Clin (Barc). 1996; 106: 761-7.
- Martínez Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol. 1999; 35: 223-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch bronconeumol. 1999; 35: 159-66.
- ISAAC, Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Sánchez-Varela M, García De Andoain N, et al. Variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase III España. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 659-66.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma mechanisms of disease persistence and progression. Annu Rev Immunol. 2004; 22: 789-815.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax. 2002; 57: 643-8.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet. 2006; 368: 754-62.
- Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(Suppl 2): S2-17.
- Hoshino M, Nakamura Y, Hamid Q. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 1034-8.
- Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med. 2002; 346(22): 1699-705.
- Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: 651-63.
- Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol. 1995; 95(4): 843-52.
- Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004; 31(1): 3-7.
- Polito AJ, Proud D. Epithelial cells as regulators of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(5): 714-8.
- Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. Allergy. 2004; 59: 1139-52.
- Murray CS. Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008; 8(1): 77-8.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet. 2006; 368(9537): 780-93.
- O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest. 2003; 123: 411S-6S.
- Holloway JW, Keith TP, Davies DE, Powell R, Haitchi HM, Holgate ST. The discovery and role of ADAM 33, a new candidate gene for asthma. Expert Rev Mol Med. 2004; 6: 1-12.
- Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. Thorax. 1998; 53: 992-8.
- Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol. 1998; 25: 1-17.
- Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A,

Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(3): 253-73.

30. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-8.

31. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1403-6.

32. Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 1282-7.

33. BTS 2004. British guideline on the management of asthma. A national clinic guideline. Revised edition. 2004; Edinburg.

34. Buke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003; 24(2): 160-9.

35. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948-68.

36. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004; 126: 1875-82.

37. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*. 1992; 47: 162-6.

38. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax*. 2004; 59: 26-30.

39. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1320-5.

40. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak

expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1814-20.

41. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24: 19-26.

42. Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koëter GH, Kauffman HF, Postma DS. PC₂₀ adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1546-50.

43. Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 758-65.

44. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 309-29.

45. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC₂₀ determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 23-30.

46. ATS/ERS2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912-30.

47. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006; 61: 817-27.

48. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003; 123: 751-6.

49. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 473-8.

50. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA.

Classifying Asthma Severity in Children: Mismatch Between Symptoms, Medication Use, and Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(4): 426-32.

51. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. ATS/ERS TASK force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-38.

52. Ownby D, Peterson E, Johnson C. Factors Related to Methacholine Airway Responsiveness in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(5): 1578-83.

53. Parker AL, Abu-Hijleh M, McCool FD. Ratio Between Forced Expiratory Flow Between 25% and 75% of Vital Capacity and FVC Is a Determinant of Airway Reactivity and Sensitivity to Methacholine. *Chest*. 2003; 124(1): 63-9.

54. Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulier LW. The reproducibility of repeat measures of airway inflammation in stable atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1457-61.

55. Asensio de la Cruz O, Córdón Martínez A, Elorz Lambarri J, Moreno Galdó A, Villa Asensi JR, Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5): 518-30.

56. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(1): 3-11.

57. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(10): 962-72.

58. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets H, Aurora P, et al. On behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1304-45.

59. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(1): 41-51.
60. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002; 57: 383-7.
61. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005; 60: 215-8.
62. Heinzerling L, Frew AJ, Bindeslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe - a survey from GA²LEN network. *Allergy*. 2005; 60: 1287-300.
63. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 558-62.
64. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: S6-12.
65. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma*. 2005; 42: 197-202.
66. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 744-9.
67. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wüthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*. 1998; 53: 608-13.
68. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiére C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest*. 2007; 131: 569-78.
69. GINA 2002. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002. Publication 02-3659.
70. NAEPP 2002. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Expert Panel Report 2. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002. Publication 97-4051.
71. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, et al. En calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2003). *Arch Bronconeumol*. 2003; 39(Suppl 5): 1-42.
72. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 519-21.
73. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 544-8.
74. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 1016-8.
75. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32: 545-54.
76. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, Wilkins J, Buist AS, O'Hollaren M. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest*. 1999; 115: 85-91.
77. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
78. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 59-65.
79. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007; 44: 867-72.
80. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999; 14: 902-7.
81. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A, Vega JM; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther* 2008; 30 : 1918-31.
82. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004; 23(2): 287-91.
83. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996; 5(1): 35-46.
84. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 32-8.
85. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 61-7.
86. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2): CD006340.
87. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9643): 1065-72.
88. Petsky H, Kynaston J, Turner C, Li A, Cates C, Lasserson T, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults.

Cochrane Database Syst Rev. 2007(2): CD005603.

89. Pérez-Yarza EG, Badia X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. On behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 54-63.

90. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadians Asthma Consensus report. *CMAJ.* 1999; 161(Suppl 11): S1-S12.

91. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 344-50.

92. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(3): 563-70.

93. Cockcroft DW. As-needed inhaled beta2-adrenoceptor agonists in moderate-to-severe asthma: current recommendations. *Treat Respir Med.* 2005; 4: 169-74.

94. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 226-35.

95. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (1): CD002738.

96. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD003135.

97. Koh MS, Irving LB. Evidence-based pharmacologic treatment for mild asthma. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 1375-9.

98. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. *Prim Care Respir J.* 2008; 17: 39-45.

99. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1519-28.

100. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2005; 118: 649-57.

101. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax.* 2000; 55: 478-83.

102. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2027-39.

103. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 60-8.

104. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006; 61: 737-42.

105. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1392-7.

106. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med.* 2002; 96: 432-8.

107. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet.* 1994; 343(8904): 1006-8.

108. Dudley T, Parker S, Baldwin R. Clinical inquiries. Is nedocromil effective in preventing asthmatic attacks in patients with asthma? *J Fam Pract.* 2004; 53: 927-8.

109. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1481-8.

110. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1405-11.

111. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ.* 2000; 320: 1368-73.

112. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD005533.

113. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax.* 2005; 60: 730-4.

114. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1403-18.

115. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 129-36.

116. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised

controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368(9537): 744-53.

117. Rabe KF, Pizzichini E, Stållberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest*. 2006; 129: 246-56.

118. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005; 26: 819-28.

119. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martínez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007; 101: 2437-46.

120. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jiménez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 725-36.

121. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 410-8.

122. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax*. 2004; 59: 1041-5.

123. Pieters WR, Wilson KK, Smith HC, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma. *Treat Respir Med*. 2005; 4: 129-38.

124. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008; 63: 453-62.

125. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to

inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 25(1): CD003137. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD003137.

126. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD005535.

127. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 70: 288-98.

128. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16: 237-40.

129. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, et al. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. *Respiration*. 2007; 74: 611-6.

130. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2008; 63: 592-6.

131. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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.

132. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2): 184-90.

133. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent

IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2379-86.

134. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. p. 2.

135. Polosa R. An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J*. 2008; 38: 190-8.

136. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. *Thorax*. 1983; 38: 881-6.

137. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2—Drugs available by the inhaled route. *Thorax*. 1984; 39: 1-7.

138. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I, et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 34-43.

139. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care*. 2008; 53: 699-723.

140. Cheng YS, Fu CS, Yazzie D, Zhou Y. Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica. *J Aerosol Med*. 2001; 14: 255-66.

141. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax*. 1993; 48: 233-8.

142. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med*. 1996; 9: 55-70.

143. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 349-60.

144. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration*. 1998; 65: 195-8.

145. Giner J, Macián V, Hernández C, Grupo EDEN, et al. Multicenter prospective study of respiratory patient education and instruction in the use of inhalers (EDEN study). *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 300-5.

146. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1194-200.
147. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busse/Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 109-14.
148. Jiménez Ruiz CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez M, Díaz-Maroto, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 35-41.
149. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1068-80.
150. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92: 420-5.
151. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest*. 2005; 127: 1565-71.
152. Orriols R, Abu K, Alday E, Cruz MJ, Gáliz JB, Isidro I, et al. Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(9): 457-74.
153. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1648-53.
154. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med*. 2003; 349: 225-36.
155. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy*. 2008; 63: 646-59.
156. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, Darwin R, Anderson PB, Syed N. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 55-60.
157. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 169-76.
158. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 1.
159. Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma: Problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 694-6.
160. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19: 846-52.
161. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007; 62: 1111-8.
162. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax*. 2000; 55: 921-4.
163. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal MT, Cisteró A, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy*. 2002; 57: 1214-5.
164. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 969-74.
165. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD001186.
166. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997; 336: 324-31.
167. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1129-36.
168. Moreno C, Cuesta Herranz J, Fernández Tavora L, Álvarez Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 527-31.
169. Olaguibel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15: 9-16.
170. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008; 133: 599-609.
171. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341: 468-75.
172. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007; 62: 943-8.
173. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1392-7.
174. Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misirigil Z. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *J Asthma*. 2004; 41: 279-83.
175. Christy C, Aligne CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the

prevention of asthma exacerbations. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 734-5.

176. Sheikh A, Alves A, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. N°: CD002165. DOI: 10.1002/14651858.CD002165.

177. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. *Epidemiology. Thorax*. 2006; 61: 722-8.

178. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics*. 1991; 87: 54-61.

179. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural self-management program for children. *Patient Educ Couns*. 1993; 22: 141-52.

180. Van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, van Herwaarden CL, Seydel ER. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns*. 2001; 43: 161-9.

181. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

182. Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 1. Oxford: Update.

183. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, editores. *Manual of asthma management*. WB Saunders. 1995. p. 378-92.

184. Haynes RB, McDonald H, Garg AX et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). 2001; 3. Oxford: Update Software.

185. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. En: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ, editores. *Developmental aspects of health compliance behavior*. Hittsdale, NS: Lawrence Associate. 1993; 303-33.

186. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001117. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD001117.

187. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Drivers JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 12-8.

188. Douglass J, Aroni R, Goeman D, Stewart K, Sawyer S, Thien F, et al. A qualitative study of action plans for asthma. *BMJ*. 2002; 324: 1003-5.

189. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004; 59: 922-4.

190. Lahdensuo A. Guided self management of asthma—how to do it. *BMJ*. 1999; 319: 759-60.

191. Côté J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1415-9.

192. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004; 59: 94-9.

193. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven C, Schechtman KB. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(9): 1095-9.

194. Borgmeyer A, Gyr PM, Jamerson PA, Henry LD. Evaluation of the role of the pediatric nurse practitioner in an inpatient asthma program. *J Pediatr Health Care*. 2008; 22(5): 273-81.

195. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy. *Acad Emerg Med*. 1998; 5: 695-701.

196. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1804-9.

197. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*. 2002; 121: 1407-13.

198. Serrano J, Plaza V, Sureda B, De Pablo J, Picado C, Bardagi S, et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2006; 28: 296-302.

199. ALERTA 2008. Guía ALAT-SEPAR ALERTA. América Latina y España: Recomendaciones para la Prevención y el Tratamiento de la Exacerbación Asmática. Barcelona: Ed. Mayo. 2008.

200. McFadden ER, Kisser R, De Groot WJ. Acute bronchial Asthma: relations between clinical and physiological manifestations. *Engl J Med*. 1973; 288: 221-5.

201. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response in acute asthma patients in the emergency department. *Chest*. 1998; 114: 1016-21.

202. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial Blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax*. 1995; 50: 186-8.

203. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. *Chest*. 2004; 125: 1081-2.

204. Cowrie RI, Revitt SG, Underwood MF. The effect of peak-flow based action plan in the prevention of exacerbation of asthma. *Chest*. 1997; 112: 1534-8.

205. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 75: 41-7.

206. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; 2: CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub2.

207. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. p. 2.

208. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma

- exacerbation: a randomized study. *Intern Med.* 2000; 39(10): 794-7.
209. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbation of asthma (Cochrane Review). London: John Wiley & Sons Ltd. The Cochrane Library. 2001; 3.
210. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007; 3: CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
211. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax.* 2002; 57: 869-74.
212. Rodrigo GJ, Rodríguez-Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. effects of short-term 28% and 100% oxygen in pCO_2 and peak expiratory flow rate in acute Asthma. A randomized trial. *Chest.* 2003; 124: 1312-7.
213. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest.* 1998; 113: 593-8.
214. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003; 4: CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
215. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 1: CD002988. DOI: 10.1002/14651858.CD002988.
216. Rubinfeld AR, Scicchitano R, Hunt A, Thompson PJ, van Nooten A, Selroos O. Formoterol Turbuhaler as reliever medication in patients with acute asthma. *Eur Respir J.* 2006; 27: 735-41.
217. Rodrigo GJ, Castro Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis *Thorax.* 2005; 60: 740-6.
218. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 1: CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
219. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest.* 2006; 130: 1301-11.
220. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Is there a place for nebulized magnesium sulfate in the treatment of acute asthma? A systematic review. *Curr Ther.* 2006; 1: 181-5.
221. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. N°: CD001490. DOI: 10.1002/14651858.CD001490.
222. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000; 4: CD002742. DOI: 10.1002/14651858.CD002742.
223. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; 4: CD002884. DOI: 10.1002/14651858.CD002884.pub2.
224. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 870-4.
225. Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L, McFadden ER. Observations of the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 545-8.
226. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J.* 1996; 3: 322-4.
227. Udawadia ZF, Harrison BD. An attempt to determine the optimal duration of hospital stay following a severe attack of asthma. *J R Coll Physicians Lond.* 1990; 24: 112-4.
228. Pearson MC, Ryland I, Harrison BD. National audit of acute severe asthma in adults admitted to hospital. Standards of Care Committee, British Thoracic Society. *Qual Health Care.* 1995; 4: 24-30.
229. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J Med.* 2006; 354: 1985-97.
230. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 1: CD001107.
231. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1998-2005.
232. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am. J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 587-90.
233. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 233-42.
234. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ.* 2002; 324: 1545.
235. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr.* 2001; 138: 694-8.
236. Bisgaard H, Zielen S, García García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 315-22.
237. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005; 25: 289-94.
238. Van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, Uijen JH, De Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children.

- Cochrane Database Syst Rev. 2003; CD002173.
239. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36: 391-8.
240. Bisgaard H, Le Roux P, Bj  rner D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist, C. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy. A new strategy in pediatric asthma. *Chest.* 2006; 130: 1733-43.
241. Rodrigo GJ, Plaza V, Garcia-Marcos L, Castro Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2009; 22: 9-19.
242. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD002885.
243. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti- IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003559.
244. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003; 4: CD004109. DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2.
245. Ni Chroinin M, Greenstone IIG, Ducharme F. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; 4: CD005307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2.
246. Ducharme F, di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; 1: CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub2.
247. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score: An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med.* 2002; 9: 99-104.
248. Wright RO, Santucci KA, Jay GD, Steele DW. Evaluation of pre- and posttreatment pulse oximetry in acute childhood asthma. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(2): 114-7.
249. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr.* 1985; 106(4): 672-4.
250. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. *J Ped.* 2004; 145: 172-7.
251. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29(4): 264-9.
252. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med.* 1996; 3(11): 1019-24.
253. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergic agents and beta-2 agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). London: John Wiley & Sons Ltd. The Cochrane Library. 2001; 3.
254. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliot TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). London: John Wiley & Sons Ltd. The Cochrane Library. 2001; 3.
255. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalised with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 586-90.
256. Barnett PL, Caputo GL, Bassin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 212-7.
257. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arsenault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343: 689-94.
258. Schuh S, Dick PT, Stephens D, Hartley M, Khaikin S, Rodríguez L, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics.* 2006; 118: 644-50.
259. Nakanishi AK, Klasner AK, Rubin BK. A randomized controlled trial of inhaled flunisolide in the management of acute asthma in children. *Chest.* 2003; 124: 790-4.
260. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO2 as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1994; 23(6): 1236-41.
261. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J.* 1999; 13(2): 290-4.
262. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* 2002; 122(2): 624-8.
263. International Rhinitis Management-Working Group. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy.* 1994; 49(19): 1-34.
264. Fokkens W, Lund V, Mullol J, EPPo. R. a. N. P. Group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology.* 2008; (Suppl 20): 1-111.
265. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832-6.
266. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). *Allergy.* 2008; 63(86): 8-160.
267. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(Suppl 5): S147-334.

268. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca M, Passalacqua G, Pallesstrini E, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy*. 2005; 60(7): 882-7.
269. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*. 2005; 60(3): 350-3.
270. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclus L, Martí-Guadaño E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 359-65.
271. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004; 24(5): 758-64.
272. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Davila I, Martínez-Cócerca C, Murio C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006; 38(6): 186-94.
273. Navarro, A. Rinitis. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: Luzán S S.A. de ediciones. 2006. p. 107-32.
274. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19(2): 110-24.
275. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004; 140(4): 278-89.
276. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care*. 1998; 16(1): 30-6.
277. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*. 2000; 38(1): 1-6.
278. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(6): 1171-83; quiz 1184.
279. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenégou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 86-93.
280. Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 593-9.
281. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirze S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(4): 233-8.
282. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinagua Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62(3): 229-36.
283. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2002; 57(11): 1048-52.
284. Guerra S, Sherrill DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(3): 419-25.
285. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(6): 723-7.
286. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(3): 282-7.
287. Sazonov Kocevar V, Thomas J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*. 2005; 60(3): 338-42.
288. Boulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(10): 1441-7.
289. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(5): 663-9.
290. Taramarcz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD003570.
291. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy*. 2006; 61(9): 1086-96.
292. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(4): 881-91.
293. Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol*. 2002; 17: 437-64.
294. Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A, Riccio AM, Gamalero C, Descalzi D, et al. Canonica. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(9): 1161-7.
295. Canónica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007; 62(4): 359-66.
296. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis—a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(2): 207-12.

297. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2203-17.
298. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(4): 489-98.
299. Owen CG, Shahm A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(503): 451-6.
300. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 317(7173): 1624-9.
301. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(5): 479-84.
302. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005; 43(4): 291-5.
303. Rodrigo GJ, Yáñez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(6): 779-86.
304. Borum P, Mygind N, Schultz Larsen F. Intranasal ipratropium: a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1979; 4(6): 407-11.
305. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, Hannaway PJ, Hirsch SR, Schwartz HJ, et al. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86(4 Pt 1): 554-61.
306. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(2): 160-7.
307. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005; 60(1): 4-12.
308. Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD001936.
309. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2) LEN). *Allergy.* 2005; 60(9): 1112-5.
310. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006; 61(2): 169-76.
311. Clifton V. Maternal asthma during pregnancy and fetal outcomes: potential mechanisms and possible solutions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6(5): 307-11.
312. Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(5): 437-8.
313. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(4): 1091-5.
314. Clifton VL, Giles WB, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PA, Kessel CG, et al. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(4): 546-53.
315. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Tucker CM, Slymen DJ, Klonoff-Cohen HS, et al. OTIS Collaborative Research Group. Fetal sex and maternal asthma control in pregnancy. *J Asthma.* 2008; 45(5): 403-7.
316. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(4): 1170-4.
317. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(1): 150-4.
318. Schatz M, Zeiger RS, Harden K. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunology.* 1997; 100: 301-6.
319. NAEPP 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1): 31-3.
320. Asthma in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 90. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 457-64.
321. Kallen B, Rydstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonid in early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 392-5.
322. Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K. Short term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecolog.* 1994; 170: 770-3.
323. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000; 62: 385-92.
324. Czeizel AE, Rockembauer M. Population based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology.* 1997; 56: 335-40.
325. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ.* 2007; 334: 582-5.
326. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1209-18.
327. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, Cosío BG, de Diego Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 513-23.
328. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 478-83.

329. Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BD. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy*. 2007; 62: 554-60.
330. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 697-708.
331. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax*. 2008; 63: 584-91.
332. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 149-60.
333. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 101-8.
334. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, 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.
335. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definitions and classification of asthma in the workplace. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editores. *Asthma in the workplace*. 3^a ed. New York: Marcel Dekker. 2006. p. 1-8.
336. Malo JL, Chan-Yeung M. *J Allergy Clin Immunol*. 2008. p. 23. Epub ahead of print.
337. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 28; 370: 336-41.
338. Malo JL. Prevention of occupational asthma. *Proceedings of the first Jack Pepys occupational asthma symposium*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 463-4.
339. Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, Welsh K, Taylor AN, et al. HLA associations with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 795-9.
340. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1513-5.
341. Karjalainen A, Mortikainen R, Khukka T, Saarinen K, Uitti T. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest*. 2003; 123: 283-88.
342. Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers IC, Lammers JW, Wouters IM, et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(11): 1090-7.
343. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 1995; 333: 107-12.
344. Vandenplas O, Cartier A, Malo JL. Occupational challenge test. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editores. *Asthma in the workplace*. 3^a ed. New York: Marcel Dekker; 2006. p. 227-52.
345. Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman-Taylor A, Cullinan P. The outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax*. 2007; 62: 147-52.
346. Padoan M, Pozzato V, Simoni M, Zedda L, Milan G, Bononi L, et al. Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. *Eur Respir J*. 2003; 21: 637-40.
347. Cullinan P, Tarlo S, Nemery B. The prevention of occupational asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22: 853-60.
348. Brooks SM, Weiss MR, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985; 88: 376-84.
349. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Coté J, Hargreave FE, et al. Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J*. 1998; 5: 289-300.
350. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, Giovenco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest*. 1998; 113: 42-9.
351. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008; 134(Suppl 3): 15-41S.
352. Henneberger PK. Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 146-51.
353. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med*. 1983; 308(26): 1566-70.
354. Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98(3): 481-5.
355. Kayani, S, Shannon DC. Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls. *Chest*. 1998; 113(2): 540-2.
356. McFadden ER, Zawadzki DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma. a physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(3): 942-7.
357. Newman, KB, Mason UC, Schmalzing KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1382-6.
358. Doshi DR, Weinberger MM. Long-term outcome of vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6): 794-9.

