



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE ASMA BRONQUIAL EN ANDALUCÍA

F.J. Álvarez Gutiérrez¹, V. Barchilón Cohen², F. Casas Maldonado³, L.M. Entrenas Costa⁴, J.S. Fernández Ruiz⁵, G. García de Vinuesa Broncano⁶, A. González Jiménez⁷, A. Hidalgo Requena⁸, J.M. Ignacio García⁹, M. Jiménez de la Cruz¹⁰, J.L. López-Campos Bodineau¹, M. Lubián López², J.J. Martín Villasclaras¹¹, A. Morán Rodríguez¹², P. Romero Palacios¹³, A. Pereira Vega¹⁴, A.M. Pérez Fernández⁶, J.A. Quintano Jiménez⁸, I. Sánchez Rodríguez¹⁴, A. Sojo González¹⁵, M. Solís de Dios¹⁶, G. Soto Campos¹⁷, C. Trillo Fernández¹⁸.

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Centro de Salud Rodríguez Arias. San Fernando. Cádiz.

³Hospital Universitario San Cecilio. Granada. ⁴Hospital Reina Sofía. Córdoba. ⁵Centro de Salud de Armilla.

Granada. ⁶Hospital de Mérida. Badajoz. ⁷Centro de Salud de Dña. Mercedes. Dos Hermanas, Sevilla. ⁸Centro de Salud de Lucena I. Lucena, Córdoba. ⁹Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Málaga. ¹⁰Centro de Salud Casería de Montijo. Granada. ¹¹Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ¹²DCCU Distrito Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz.

¹³Facultad de Medicina. Universidad de Granada. ¹⁴Servicio de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

¹⁵Hospital Don Benito-Villanueva. Badajoz. ¹⁶Centro de Salud de Mairena del Aljarafe. Sevilla. ¹⁷Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. ¹⁸Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga.

Elaborado por: NEUMOSUR, SEMERGEN y SAMFYC.
Con la colaboración de Boehringer.

PRÓLOGO

El asma bronquial es el paradigma de enfermedad crónica en la que es necesaria una perfecta coordinación entre los distintos profesionales de la salud. Esto es así, por su elevada prevalencia, que puede oscilar en adultos en nuestro país desde un 5% a más del 14%, lo que indica la enorme carga asistencial y costes que ocasiona. Además, es una enfermedad en claro ascenso en los países desarrollados, por lo que es previsible que su prevalencia aumente aún más en los próximos años. A pesar de que se ha mejorado mucho en su control, sobre todo por la extensión en el uso de esteroides inhalados, aún existen deficiencias importantes en nuestro país. Así, se ha estimado que más de la mitad de los casos de asma siguen sin ser diagnosticados y que hasta una cuarta parte de pacientes que presentan síntomas frecuentes no siguen ningún tratamiento. Considerando que la mayor morbi-mortalidad y gasto sanitario se atribuye al mal control de la enfermedad (hasta un 70% del gasto es originado por esta situación), es necesario aunar todos los esfuerzos para un diagnóstico precoz, un correcto tratamiento y un buen control de nuestros asmáticos.

El esquema terapéutico debe incluir medidas de evitación, control de los factores desencadenantes, y tratamiento de la inflamación bronquial. Dada la variabilidad del asma, se hace necesario un seguimiento estrecho de los pacientes para adaptar el tratamiento a los cambios evolutivos de la enfermedad. No debemos olvidar que hay que instaurar programas de educación en asma que incluyan información básica sobre la enfermedad y el correcto adiestramiento en el uso de la terapia inhalada.

Tenemos que saber transmitir a nuestros pacientes que para lograr un buen control de su enfermedad es necesario un adecuado cumplimiento, en muchos casos de forma mantenida, de la medicación inhalada. Esta falta de adherencia a la terapia que, como es conocido, es un problema importante en el control de muchas enfermedades crónicas, en el asma es de la máxima trascendencia. La educación de los asmáticos es una tarea de todos los profesionales de la salud que atienden a estos pacientes, pero es necesario destacar la labor fundamental del diplomado de enfermería en el marco de las consultas de educación de asma. Todos estos motivos justifican este nuevo consenso de tres sociedades científicas (NEUMOSUR, SAMFYC; SEMERGEN), como anteriormente se hizo con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y espirometría. Se han intentado sintetizar al máximo las últimas evidencias sobre todo en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, para realizar un documento práctico que se pueda consultar de forma rápida. El grado de coordinación, cordialidad y compañerismo de todos los participantes en las prolongadas sesiones de trabajo ha sido, como en anteriores ocasiones, muy satisfactorio. Esto, sin duda, ha repercutido en la calidad del documento final, que sometemos a la crítica de la comunidad científica. Agradecemos de forma muy sincera a Boehringer-Ingelheim por seguir apoyando estas iniciativas y de forma especial a sus responsables regionales por su buen hacer y saber estar.

*Francisco Javier Álvarez Gutiérrez, Manuel Lubián López,
Juan Sergio Fernández Ruiz*
NEUMOSUR, SAMFYC, SEMERGEN-Andalucía

Recibido: 10 de diciembre de 2009. Aceptado: 17 de enero de 2010.

Revista Española de Patología Torácica 2009; 21 (4): 201-235

CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente no existe una definición universalmente aceptada de la enfermedad. Según la Iniciativa Global para el Asma (GINA), el asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, asociado a hiperrespuesta bronquial que conduce a episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, principalmente durante la noche o por la mañana temprano y que se asocia a una obstrucción variable al flujo aéreo que habitualmente es reversible espontáneamente o con tratamiento¹.

Diferentes estudios internacionales han puesto de manifiesto que el asma es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada². En España, se ha estimado que un 52% de los casos no han sido diagnosticados y un 26% de los que presentan síntomas frecuentes no siguen ningún tratamiento³.

Existe una relación entre atopía y asma. En la población general la prevalencia de atopía es aproximadamente del 30%, sin embargo la prevalencia del asma es mucho menor. Esto sugiere que no todos los atópicos son asmáticos pero que los individuos asmáticos tienen con frecuencia antecedentes de atopía.

Prevalencia

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes. Se calcula que actualmente la padecen alrededor de 300 millones de personas en el mundo⁴. Sin embargo, la carencia de una definición precisa y universalmente aceptada de la enfermedad hace que sea difícil realizar una comparación fiable de los estudios de prevalencia en los diferentes países.

En las últimas décadas, la prevalencia del asma ha aumentado tanto en adultos como en niños. Este incremento es paralelo al de otras enfermedades atópicas. Además, el asma aumenta a medida que la población se hace más urbana, por lo que se espera que se produzca un marcado ascenso en el número de asmáticos. Usando métodos estandarizados, la prevalencia mundial del asma estaría entre el 1% y el 18% de la población en las diferentes áreas geográficas⁴.

De igual manera, en dos grandes estudios europeos, el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)⁵ y el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)⁶, se pone de manifiesto una gran variabilidad geográfica en la prevalencia del asma. Según datos del ECRHS la prevalencia de asma en población de 20 a 44 años es del 4,5% (2-11,9%). En España en las 7 provincias estudiadas el estudio mostró valores entre 5%

(Galdácano, Vizcaya), 11,72% (Sevilla)⁷ y 14,5% (Huelva).

Mortalidad

Se ha estimado que anualmente mueren por asma 250.000 personas en el mundo. La mortalidad no se correlaciona con la prevalencia⁴. Esta discordancia está relacionada con una atención sanitaria insuficiente y el retraso en la atención durante las agudizaciones. Las muertes por asma se consideran prevenibles. En Andalucía se está experimentando un descenso significativo en la mortalidad⁸.

Impacto económico

El coste del asma es elevado tanto en gastos directos (ingresos hospitalarios, farmacia, etc.) como indirectos (horas de trabajo perdidas, muertes prematuras, etc.). Es superior al de la tuberculosis y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida juntos. En los países desarrollados supone un 1-2 % del presupuesto sanitario⁹.

Según el estudio ASMACOST¹²⁴ el coste anual del asma en España se ha estimado en 1.480 millones de euros y el de un paciente asmático en 1.726 euros. La mayor parte del gasto (alrededor del 70%) se atribuye al mal control del asma.

Puntos clave sobre epidemiología

- El asma bronquial es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, asociado a hiperrespuesta bronquial que conduce a episodios repetidos de sibilancias disnea, opresión torácica y tos y que se asocia a una obstrucción variable al flujo aéreo que es habitualmente reversible espontáneamente o con tratamiento.
- El asma es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada.
- Los estudios sobre atopía sugieren que no todos los atópicos son asmáticos, aunque gran parte de los individuos asmáticos tienen antecedentes de atopía.
- En los últimos años y en países desarrollados se está produciendo un descenso significativo de la mortalidad por asma.
- El asma genera un coste sanitario muy elevado que supone un 1-2% del presupuesto sanitario.

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES DESENCADENANTES

Factores de riesgo

Son agentes relacionados con la aparición de la enfermedad. En el desarrollo del asma bronquial se han identificado factores genéticos y ambientales¹⁰.

Factores genéticos. El riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado de un paciente varía entre el 2,5 y el 6% pero, a diferencia de otras patologías, en el asma participan múltiples genes¹¹.

Factores ambientales. Interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer la aparición de nuevos casos.

- **Alérgenos.** Probablemente sea el factor ambiental de mayor riesgo. El momento de la vida en que se produce la exposición alérgica así como la dosis a la que se ha estado expuesto pueden ser importantes. La atopia no es necesariamente la causa del asma¹². Se sabe que los alérgenos pueden jugar un papel similar en otras patologías como la rinitis o el eczema y es probable que exista un origen común entre patologías de base atópica de manera que el ambiente que rodea al individuo determine que aparezca una, otra o ambas entidades nosológicas.
- **Factores nutricionales.** El aumento de la prevalencia de asma en los países desarrollados parece coincidir con un cambio en el tipo de alimentación. La obesidad se ha propuesto como factor de riesgo de asma, especialmente en mujeres¹³.
- **Embarazo, parto y lactancia.** Se han relacionado con cambios en la prevalencia del asma, aunque no disponemos de datos definitivos en este sentido. Durante años se supuso que la lactancia materna era un factor protector, pero actualmente está en discusión¹⁴.
- **Tabaco y contaminación.** El tabaquismo materno incrementa el riesgo de asma en el niño hasta un 37% a los 6 años de edad y hasta un 13% después¹⁵. La polución atmosférica parece contribuir poco al aumento de casos de asma¹⁶.
- **La hipótesis de la higiene.** Diversos estudios han puesto de manifiesto que la exposición a algunos agentes infecciosos se relacionan con una menor prevalencia de asma debido a una posible modulación del sistema inmunológico para que responda según el modelo TH1

(antifecioso), y no según el TH2 (proalérgico)¹⁷.

Factores desencadenantes

Son aquellos que actúan sobre el individuo asmático para provocar síntomas. Los principales son:

1. Infecciones respiratorias virales. Es el factor más frecuente.
2. Tabaco. Ha demostrado ser un factor agravante del asma y responsable de una menor respuesta al tratamiento.
3. Otros irritantes inespecíficos como humos, aerosoles y emisiones industriales.
4. Cambios meteorológicos. Principalmente bajas temperaturas y humedad alta.
5. Ejercicio físico.
6. Expresiones de emoción. Pueden provocar hiperventilación y desencadenar una crisis de broncoespasmo.
7. Alérgenos alimentarios.
8. Fármacos (tabla 1).
9. Rinitis y sinusitis.
10. Otras: menstruación, embarazo, reflujo gastroesofágico.

Puntos clave sobre factores de riesgo y desencadenantes

- Los factores de riesgo ambientales interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer la aparición de nuevos casos de asma.
- Entre los factores de riesgo más importantes figuran los alérgenos, factores nutricionales, embarazo, parto y lactancia, tabaco y contaminación.
- Los factores desencadenantes son aquellos que actúan sobre el individuo asmático para provocar síntomas.
- Los factores desencadenantes más relevantes son las infecciones virales y el tabaco.

Tabla 1. Fármacos desencadenantes de síntomas asmáticos.

Antibióticos: β -lactámicos.
 Acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos.
 Vacunas y extractos alérgicos.
 Medios yodados.
 β -bloqueantes (orales y colirio).
 Propelentes de los inhaladores.
 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 Agentes colinérgicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma está condicionado por la ausencia de una prueba estándar de referencia. Se basa en una historia clínica sugestiva y la demostración de una obstrucción reversible, variabilidad significativa del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial¹⁸.

Historia clínica

Los síntomas del asma son: tos, sibilancias, sensación de disnea y opresión torácica, bien de manera aislada, o en cualquier combinación.

- La tos suele ser de tipo irritativo, aunque ocasionalmente puede ser productiva. En una tercera parte de los pacientes es la única manifestación y representa el 30-50% de los casos de tos crónica.
- Las sibilancias son el signo exploratorio más característico del asmático¹⁹. Como síntoma aislado es el que tiene mayor sensibilidad.
- La disnea suele ser episódica y variable y puede tener escasa correlación con el grado de obstrucción²⁰.
- La opresión torácica puede estar presente pero es inespecífica.

En la sintomatología del asma bronquial es característica la variabilidad temporal. Suele empeorar durante la noche y a primera hora de la mañana. Se recomienda realizar las preguntas clave definidas en la tabla 2 para identificar sujetos con posible asma bronquial. Debe preguntarse de manera sistemática por los factores desencadenantes más frecuentes (tabla 1).

Además de la auscultación cardiorrespiratoria, la exploración física debe incluir la vía aérea superior, la conjuntiva y la piel. Una exploración física normal no excluye el diagnóstico de asma.

Tabla 2. Preguntas claves¹⁰.

¿Ha tenido alguna vez pitos en el pecho?
 ¿Ha tenido tos, en particular por las noches?
 ¿Ha presentado tos, pitos, dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, humo del tabaco o en su trabajo?
 ¿Ha tenido tos, pitos o dificultad al respirar después de hacer ejercicios moderados o intensos?
 ¿Ha padecido resfriados que le duran más de 10 días o le "bajan al pecho"?
 ¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian estos síntomas?
 ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

Pruebas funcionales respiratorias

Las exploraciones funcionales empleadas están orientadas a poner de manifiesto la reversibilidad de la obstrucción (espirometría con prueba broncodilatadora), la variabilidad (espirometría o pico de flujo) o la hiperreactividad bronquial (prueba de broncoprovocación inespecífica).

Espirometría forzada

Es la exploración de elección para el diagnóstico del asma bronquial. La obstrucción se caracteriza por un valor del cociente FEV₁/FVC inferior al 0,7. Su reversibilidad mediante una prueba broncodilatadora (PBD) se considera significativa si incrementa el FEV₁ un 12% y 200 ml sobre el valor previo a la inhalación del β_2 agonista de acción corta. La gravedad de obstrucción se evalúa con el FEV₁. Una espirometría normal no excluye el diagnóstico de asma.

En los casos con sospecha clínica de asma y una espirometría con obstrucción sin reversibilidad significativa se puede realizar una prueba terapéutica con corticoides inhalados a dosis medias-altas durante 8 semanas o corticoides orales con 30 mg/día de prednisona durante 14 días, repitiendo la espirometría tras el tratamiento. La prueba de esteroides se considera positiva con los mismos criterios de la PBD^{21, 22, 23}.

Flujo espiratorio máximo (PEF)

Otra opción sería recoger el pico de flujo de manera seriada durante dos semanas para demostrar la variabilidad. El PEF es la velocidad máxima que alcanza el aire durante la espiración forzada. No debe utilizarse como sustituto de la espirometría en el diagnóstico inicial para evidenciar la presencia de obstrucción reversible. Puede medirse con aparatos de fácil

manejo. Su valor varía según el grado de obstrucción y depende de la edad, altura y sexo del paciente²⁴.

El PEF se emplea fundamentalmente en el seguimiento de la enfermedad. Como herramienta de diagnóstico, puede emplearse en pacientes en los que no ha sido posible determinar el diagnóstico mediante espirometría.

Su medición precisa una buena colaboración por parte del paciente y es muy dependiente del esfuerzo, por lo que los errores son frecuentes. Por tanto, es necesario asegurar su correcta realización.

La medición debe realizarse idealmente a primera hora de la mañana (el PEF suele ser mínimo) y al anochecer (valores de PEF suelen ser máximos). Una variación diurna del PEF del 20%* es demostrativo de variabilidad y la magnitud de ésta es proporcional a la gravedad de la enfermedad. Se tienen que realizar mediciones mañana y noche. En cada medición deben realizarse tres determinaciones tomando como válida la más alta. Se considera positivo para el diagnóstico de asma demostrar variabilidad durante 3 días en una semana de un registro de al menos dos semanas²⁵.

Hiperrespuesta bronquial inespecífica

La hiperrespuesta bronquial inespecífica se puede determinar mediante la inhalación de concentraciones crecientes de sustancias broncoconstrictoras (metacolina, histamina, adenosina, manitol)²⁶ o con una prueba de esfuerzo. En ambos casos se determina la respuesta funcional, habitualmente por espirometría. La sustancia broncoconstrictora más usada es la metacolina²⁷. La prueba se considera positiva cuando se logra una caída igual o superior al 20% del FEV₁. Cuando se determina en situación basal y en el contexto clínico adecuado se considera diagnóstica.

Dado que su sensibilidad es muy alta pero su valor predictivo positivo no lo es tanto, hace que sea más útil para descartar asma que para confirmarla²⁸. Las indicaciones para la provocación inespecífica se recogen en la tabla 3.

Otros estudios complementarios

Radiología. La radiología de tórax no suele aportar datos importantes al diagnóstico^{1, 10}, aunque debe solicitarse en el estudio inicial para descartar otras patologías²⁹. La radiografía de senos paranasales debe realizarse en los casos con síntomas riníticos persistentes, aunque su normalidad no excluye que haya patología sinusal.

Tabla 3. Indicaciones de la broncoprovocación inespecífica.

TEST DE METACOLINA

- Historia clínica sugerente de asma y espirometría con prueba broncodilatadora normal.
- Tos crónica que empeora por la noche y ausencia de sibilancias.
- Tos y sensación de opresión torácica.
- Diagnóstico diferencial de disnea no explicada.
- Descenso inexplicable de tolerancia al ejercicio sin percepción de disnea.
- Asma ocupacional.

PRUEBA DE ESFUERZO

- Diagnóstico de asma inducido por ejercicio.
- Cuando el asma inducido por ejercicio puede impedir una actividad profesional.
- Determinar si el tratamiento preventivo del broncoespasmo por ejercicio es el adecuado.

Marcadores de inflamación. La medición directa de la inflamación no ha sido aún incorporada a los algoritmos de diagnósticos habituales. Existen técnicas invasivas como el lavado broncoalveolar o la biopsia bronquial, aplicables en protocolos de investigación.

El estudio de eosinofilia en el esputo es un buen marcador de asma³⁰. Sin embargo, factores como la dificultad en su obtención y procesado dificulta que esté incorporado a la práctica clínica.

En algunos fenotipos de asma la sensibilidad de la determinación de la concentración de óxido nítrico en el aire espirado como prueba diagnóstica puede ser mayor que la de las pruebas convencionales³¹. Sin embargo, aún no existe un grado de evidencia suficiente para sustituir a las pruebas diagnósticas habituales o incluirse en el algoritmo diagnóstico.

Pruebas de sensibilidad alérgica

Se deberían investigar los alérgenos implicados como factores desencadenantes preferentemente mediante prueba cutánea o, en su defecto, mediante IgE específica, como estrategia para establecer las medidas de evitación de desencadenantes y en casos concretos plantear inmunoterapia. Los test cutáneos son simples, rápidos de realizar, tienen un bajo coste y una alta sensibilidad. La medición de la IgE total en suero no tiene valor como test diagnóstico de atopia. La medición de la IgE específica es menos sensible que los test cutáneos y es más cara.

* PEF máximo – PEF mínimo / (PEF máximo + PEF mínimo/2). Se tiene que realizar mañana y noche durante al menos dos semanas.

Para su realización se deben incluir un número limitado de los alérgenos más habituales (tabla 4). Otros neumoaérgenos como distintas especies de ácaros, polen de plátano de sombra, polen de ciprés, polen de parietaria, látex y epitelio de caballo pueden

Tabla 4. Panel de diagnóstico de pruebas cutáneas en el estudio de rinitis y asma.

- *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- Alternaria.
- Epitelio de gato.
- Epitelio de perro.
- Polen de gramíneas.
- Polen de olivo.
- Polen de artemisa.
- Polen de salsola.

ser prevalentes en ciertas áreas geográficas andaluzas y podrían incorporarse a la batería anterior si se estima conveniente³².

La principal limitación de estos métodos es que un test positivo no significa necesariamente que la enfermedad tenga una naturaleza alérgica o que dicho alérgeno sea la causa del asma. Por tanto, la exposición

relevante y su relación con los síntomas tienen que ser confirmada con la historia del paciente.

El habón que aparece en la piel se mide valorando la media del diámetro más largo producido y su resultado se compara con el control negativo (diluyente del alérgeno), siendo la prueba positiva si es igual o superior a 3 mm del control negativo. Estas pruebas son muy seguras y podrían realizarse en cualquier ámbito asistencial siempre que existan los requisitos adecuados.

En determinados casos (dermografismo, personas mayores, etc.) es necesario determinar la IgE específica. No se afecta por el uso de antihistamínicos, aunque su amplia variabilidad de valores fisiológicos pueda solapar a los individuos normales con los alérgicos y hay grandes variaciones en función de la edad, sexo, tabaquismo, etc.³³.

Algoritmo diagnóstico

Tras la sospecha clínica lo primero sería realizar una espirometría con prueba broncodilatadora y valorar su resultado (figura 1)³⁴. Una prueba broncodilatadora positiva en un contexto clínico adecuado es diagnóstico de asma. En el caso de una espirometría normal sin reversibilidad tras broncodilatación, puede intentarse un registro seriado del pico de flujo o realizar un test de provocación inespecífico.

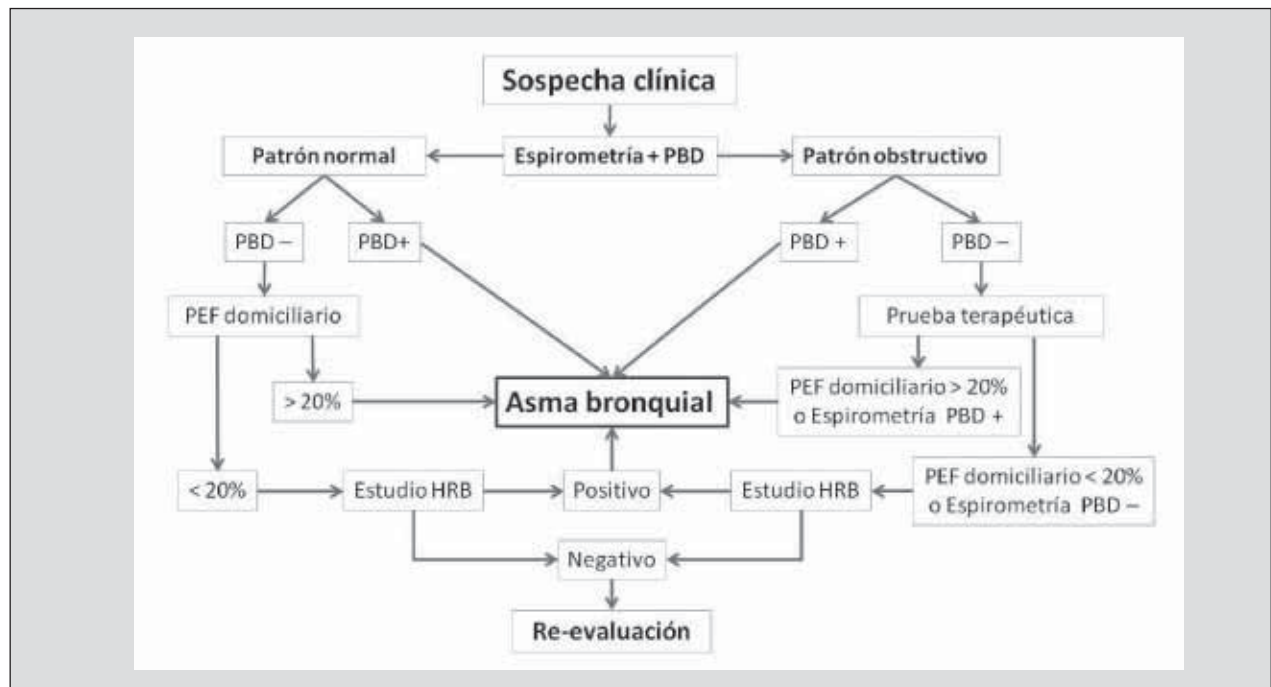


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

En el caso de obtener un patrón obstructivo no reversible se plantearía el diagnóstico diferencial con la EPOC y deberíamos realizar un ensayo terapéutico con corticoides por vía oral o inhalados. Si tras repetir la espirometría logramos criterios de reversibilidad confirmaríamos el diagnóstico de asma. En caso contrario habría que realizar una prueba de broncoprovocación siempre que el FEV₁ > 60%.

En la tabla 5, se reflejan las principales entidades que nos plantean confusión con el asma y la tabla 6 las diferencias entre asma y EPOC.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial del asma.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Bronquiectasias.
- Bronquitis eosinofílica.
- Disfunción de cuerdas vocales.
- Otras obstrucciones laríngeas (malformaciones).
- Traqueítis.
- Traqueomalacia.
- Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.
- Tumores broncopulmonares, laríngeos o traqueales.
- Cuerpo extraño endobronquial.
- Enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca izquierda, valvulopatías.
- Reflujo gastroesofágico.
- Tos por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- Tromboembolia pulmonar.
- Disnea psicógena.

Puntos clave sobre diagnóstico:

- El diagnóstico de asma está condicionado por la ausencia de una prueba estándar de referencia. Se basa en una historia clínica sugestiva y la demostración de una obstrucción reversible, variabilidad significativa del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial.
- La clínica se caracteriza por la existencia de tos, sibilancias, sensación de disnea u opresión torácica.
- Una espirometría normal no excluye el diagnóstico de asma.
- Las pruebas de sensibilidad alérgica se deberían investigar en todos los casos, preferentemente mediante prueba cutánea o, en su defecto, mediante IgE específica.

Tabla 6. Diagnóstico diferencial del asma.

	Asma	EPOC
Edad de inicio	Cualquier edad, con frecuencia en la infancia	Habitualmente después de los 40 años
Factores de riesgo:		
• Genéticos	Frecuente	Ocasional, déficit alfa1-antitripsina
• Género	Similar, variable con edad	Predominio varones
• Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
• Alergia	Frecuente	Ninguna
Antecedentes familiares	Frecuente asociación historias alergias, asma	No valorable
Enfermedades asociadas	Rinitis, conjuntivitis, dermatitis... etc.	En general, ninguna
Síntomas predominantes	Tos, sibilancias, disnea episódica, escasa expectoración	Tos, expectoración, disnea de esfuerzo, síntomas progresan lentamente
Variabilidad de síntomas	Muy variables	Poco variables
Prueba broncodilatadora	Significativa	Habitualmente no significativa
Laboratorio	IGE elevada frecuente, eosinofilia	Puede aparecer poliglobulia
Radiografía del tórax	Normal o insuflación	Hipervascularizado. Muy insuflado, poca vascularización (enfisema)
Respuesta a esteroides	Muy buena	Indeterminada o variable

CLASIFICACIÓN CLÍNICA. CRITERIOS DE CONTROL

La clasificación clásica de asma extrínseco o intrínseco que distinguía al paciente con asma atendiendo a la presencia o no de etiología alérgica cayó en desuso y dio paso a una clasificación basada en el nivel de gravedad clínica que ha sido la recomendada por la mayoría de guías de práctica clínica internacionales¹ o nacionales¹⁰.

La clasificación en función de la gravedad (tabla 7) es útil para decidir la estrategia de tratamiento inicial y para estudios de investigación. Sin embargo, en el seguimiento, se recomienda añadir una clasificación de tres niveles atendiendo al grado de control: asma controlada, parcialmente controlada y no controlada¹ (tabla 8, tabla 9).

Tabla 9. Criterios de control del asma.

1. Ausencia o mínimos síntomas crónicos (diurnos, nocturnos y con esfuerzo).
2. No limitación de la actividad habitual (física, laboral, escolar y social).
3. Ausentes o mínimas exacerbaciones, sin necesidad de visitas de urgencia o ingresos hospitalarios.
4. Función pulmonar normal (o cerca):
 - FEV₁ o PEF > 80%.
 - Variabilidad del PEF < 20%.
5. Ausencia o mínimo uso de medicación de rescate.
6. Ausentes o mínimos efectos adversos ocasionados por los fármacos.

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; PEF: flujo pico o flujo máximo conseguido durante la espiración forzada.

Tabla 7. Clasificación del asma en el adulto según nivel de gravedad clínica¹⁰.

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente	≤ 2 días / semana	≤ 2 veces / mes	FEV ₁ o PEF 80% Variabilidad PEF < 20%
Persistente leve	> 2 días / semana pero no diario	> 2 veces / mes	FEV ₁ o PEF 80% Variabilidad PEF 20-30%
Persistente moderada	Diarios. Afectan actividad normal diaria y sueño	> 1 vez / semana	FEV ₁ o PEF 60-80% Variabilidad PEF > 30%
Persistente grave	Continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV ₁ ó PEF < 60% Variabilidad PEF > 30%

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; PEF: flujo pico o flujo máximo conseguido durante la espiración forzada

Tabla 8. Clasificación del asma según grado de control¹.

Características	Controlada (todo)	Parcialmente (alguno/semana)	No controlada
Síntomas diurnos	Ninguno (2 ó menos/semana)	Más de dos veces en semana	Tres o más características de parcialmente controlada en cualquier semana
Limitación de actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos	Ninguno	Alguno	
Medicación de rescate	Ninguna (2 ó menos/semana)	Más de 2 veces en semana	
Función (PEF / FEV ₁)	Normal	< 80% valor predicho o mejor personal	
Exacerbaciones	No	Una ó más al año	Una en cualquier semana

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; PEF: flujo pico o flujo máximo conseguido durante la espiración forzada

Tabla 10. Clasificación de la gravedad del asma según el tratamiento necesario para conseguir el control.

Gravedad	Tratamiento menor requerido para conseguir el mejor grado de control
Intermitente	β_2 agonistas de acción corta
Persistente leve	GCI a dosis bajas o AL
Persistente moderada	GCI a dosis bajas o moderadas junto con un β_2 agonistas de acción prolongada \pm ALT
Persistente grave	Tratamiento de alta intensidad: GCI a dosis elevadas junto con un β_2 agonistas de acción prolongada y ALT \pm teofilinas retard, corticoides orales o asociar omalizumab (según indicaciones)

GCI: glucocorticoides inhalados. ALT: antileucotrienos.

ACT
El Test de Control del Asma

Cuestionario para el control del asma - ACT

El Test de Control del Asma es un TEST SIMPLE del cual cualquier paciente (de más de 12 años) puede obtener un RESULTADO que puede ser usado para controlar su asma.

Los resultados pueden ayudarle a determinar el grado de control de su asma.

Siempre le puede consultar su médico en el caso de no sentirse a gusto. También puede ser usado como una herramienta de control de su asma.

El asma es una enfermedad frecuente y también una causa de gran importancia para la calidad de vida. Los síntomas pueden ser muy molestos e importantes para la calidad de vida. Los síntomas pueden ser muy molestos e importantes para la calidad de vida. Los síntomas pueden ser muy molestos e importantes para la calidad de vida.

El asma es una enfermedad frecuente y también una causa de gran importancia para la calidad de vida. Los síntomas pueden ser muy molestos e importantes para la calidad de vida. Los síntomas pueden ser muy molestos e importantes para la calidad de vida.

1. Punt. ¿Hasta qué punto puede decir que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?

2. Punt. ¿Cuánto tiempo le ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar?

3. Punt. ¿Con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

4. Punt. ¿Con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (silbidos/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

5. Punt. ¿Con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej., Salbutamol, Ventolin®, Terbutalina®)?

6. Punt. ¿Hasta qué punto diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?

0 Nunca controlada 1 Mal controlada 2 Algo controlada 3 Bien controlada 4 Totalmente controlada 5

Apellido _____ Fecha _____ Cantidad

Puntuación = 25: control total; entre 20 - 24: buen control; < 20: asma no controlada.

Figura 2. Cuestionario ACT.

Dado que la clasificación en función del control no nos da información sobre la gravedad del asma, recientemente se ha sugerido mantener la clasificación de la gravedad pero basada en la intensidad del tratamiento necesaria para alcanzar el mejor control posible. La gravedad se evaluaría durante el tratamiento una vez conseguido este control (tabla 10)³⁵.

Aún no existe una validación de los criterios de control de GINA por lo que recomendamos establecer el grado de control empleando también cuestionarios validados en español como el ACT o el ACQ^{36, 37} (figura 2; cuestionario ACQ en: <http://www.qol-tech.co.uk/acq.html>).

Puntos clave sobre clasificación clínica y criterios de control

- La clasificación inicial del asma puede establecerse mediante el nivel de gravedad, siendo útil para decidir la estrategia de tratamiento.
- Durante el seguimiento se recomienda añadir el grado de control en tres niveles diferentes: asma controlada, parcialmente controlada y no controlada.
- Recomendamos mantener la clasificación de la gravedad basada en la intensidad del tratamiento necesaria para alcanzar el mejor control posible.
- Se recomienda establecer el grado de control empleando cuestionarios de control validados en español.

TRATAMIENTO EN SITUACIÓN ESTABLE

Medidas generales

Ácaros y otros alérgenos respiratorios. La exposición a diferentes alérgenos inhalados (fundamentalmente ácaros, epitelio de animales, cucarachas, hongos y pólenes), a los que el paciente ha mostrado sensibilización, se ha asociado con un aumento de los síntomas y las agudizaciones. Sin embargo, la evidencia sobre la asociación entre la reducción de la exposición a estos alérgenos y reducción de la morbilidad y la mortalidad por asma es débil^{1,38}. Se recomienda que se establezcan medidas que disminuyan la exposición alérgica sin que interfieran significativamente con la vida del paciente (tabla 11).

Tabaco. Impedir la exposición al humo del tabaco de manera directa o indirecta (fumador pasivo o activo), es la principal medida de evitación de irritantes. Por tanto el consejo para dejar de fumar debe ser enérgico y rotundo tanto en pacientes asmáticos, como en padres de niños con asma, y se les debe aportar la ayuda necesaria para dejarlo, incluyendo tratamiento farmacológico¹.

Sensibilidad a fármacos. Algunos fármacos pueden empeorar el control del asma e incluso provocar crisis. La prevalencia del asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (fundamentalmente ácido acetil salicílico) está alrededor del 21% en adultos con asma y en niños está cercana al 5%¹. Por tanto, aunque no están contraindicados, es preciso utilizarlos con precaución y no darlos en caso de reacción idiosincrásica

documentada o con sospecha clínica fundada, como poliposis, crisis de broncoespasmo previa tras su toma. En estos casos se deben emplear paracetamol, tramadol, o inhibidores de la ciclooxigenasa-2.

Otros fármacos que pueden provocar crisis asmáticas son los fármacos betabloqueantes (sobre todo los no selectivos o en forma de colirios), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agentes colinérgicos, diversas sustancias empleadas en la manufactura de productos farmacéuticos y antibióticos, enzimas, etc.¹, (tabla 1).

Sensibilidad a sulfitos. Los sulfitos son sustancias que se utilizan frecuentemente para la conservación de alimentos. Se pueden encontrar en patatas, marisco, cerveza, vino y frutos secos. Los sulfitos se han relacionado con exacerbaciones graves de asma, dependiendo del alimento y de la sensibilidad del paciente. Por esta razón se aconseja evitar este tipo de alimento en pacientes con asma grave y sensibilidad a sulfitos¹.

Educación del paciente asmático

La educación del paciente con asma bronquial es un proceso interactivo y continuo que persigue enseñar a los pacientes los conceptos y habilidades necesarios para que éstos cooperen en el tratamiento, con objeto de mejorar el cumplimiento y conseguir el control. Es importante que se mantenga en todas las visitas de seguimiento clínico y que participen en él todos los miembros del equipo sanitario implicados en el cuidado de los pacientes.

Tabla 11. Medidas de evitación de los principales alérgenos.

Ácaros del polvo doméstico	Cubrir colchón y almohada con fundas impermeables al polvo Que sean sintéticos Lavar semanalmente la ropa de la cama con agua a 60° Evitar moquetas, alfombras y paredes enteladas Evitar objetos que acumulen polvo (peluches, libros,...) Limpiar el polvo con paño húmedo. No barrer, usar aspirador Airear y ventilar el dormitorio con frecuencia Evitar sistemas de calefacción y refrigeración de aire
Animales domésticos	Separarlos del interior del domicilio
Pólenes	Evitar viajar en coche y dormir con las ventanillas abiertas en época de polinización No practicar deportes en sitios abiertos
Hongos	Evitar graneros, bodegas, sótanos Evitar humidificaciones y limpiar filtros de acondicionadores de aire Sanear las manchas de humedad
Sustancias irritantes	Evitar exposición al humo del tabaco, insecticidas, pinturas y productos de limpieza

Para conseguir estos objetivos, el esquema básico teórico de un programa de educación debe tener dos partes: transmisión de información con adquisición de habilidades por parte del paciente y modificación de su comportamiento.

En esta perspectiva, se debe dedicar parte del seguimiento del paciente a los denominados «planes de autocontrol», basados en que el paciente con asma debe saber hacer cambios en su tratamiento en respuesta a cualquier deterioro de su enfermedad para así evitar una crisis. El uso de estos planes es una de las intervenciones más eficaces en el manejo habitual del asma, ya que consigue mejorar la morbimortalidad de la enfermedad³⁹. Los planes de autocontrol pueden estar basados en los síntomas o medidas del PEF, pero siempre deben elaborarse según las necesidades individuales de cada paciente, por escrito y asociados a un tratamiento óptimo con revisiones regulares.

Los pacientes que más se benefician son los que padecen formas moderadas y graves de la enfermedad y los que han sufrido recientemente una exacerbación²⁹. Los planes de autocontrol deben elaborarse conjuntamente entre el médico y el paciente, utilizando órdenes sencillas de manera que sean fácilmente comprensibles. El plan debe incluir: tratamiento de mantenimiento, cuándo usar medicación de rescate, cuándo aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados, cuándo iniciar una pauta de glucocorticoides orales y cuándo y cómo solicitar ayuda médica (tabla 12). Una de las habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma es la de saber hacer cambios en su tratamiento en respuesta a cualquier deterioro de su enfermedad y saber cuándo consultar para así evitar la crisis.

Tabla 12. Contenidos de un plan de educación para pacientes asmáticos.

1. Información general a pacientes sobre qué es el asma.
2. Medidas de control ambiental, reconocimiento de desencadenantes y forma de evitarlos.
3. Uso correcto de inhaladores.
4. Información sobre uso y utilidad de medicamentos.
5. Información sobre manejo, uso y utilidad de medidores de flujo espiratorio máximo.
6. Cuándo acudir a urgencias.
7. Automanejo de la enfermedad.

En estos programas educacionales, el PEF es especialmente útil en pacientes con escasa percepción de su deterioro clínico, en el seguimiento de pacientes y en situaciones de asma relacionada con el trabajo. A pesar de que la indicación principal de auto-medición de PEF en el asma sea para largos periodos, existen varias indicaciones para realizar un registro de PEF a corto plazo durante 2-3 semanas (tabla 13).

En cuanto al seguimiento a largo plazo, los valores reiterados de PEF menores del 80% del mejor valor personal indican un control inadecuado y la necesidad de establecer cambios terapéuticos. Valores inferiores al 50% pueden indicar una exacerbación.

Los puntos de corte pueden recordarse más fácilmente mediante el sistema de zonas de las tarjetas de autocontrol. Se trata de recomendaciones escritas entregadas al paciente con la actitud a seguir según síntomas o valores de PEF divididas en franjas de colores que se corresponden con el sentido de los colores de un semáforo:

- La zona verde se caracteriza por buena capacidad funcional, con PEF superior al 80%.
- La franja amarilla indica precaución, incluye medidas de PEF del 50 al 80% con o sin aparición de síntomas como sibilancias, opresión torácica, despertar nocturno. Implica el uso de medicación de rescate.
- La zona roja corresponde a PEF inferior al 50%.

La realización de una adecuada técnica inhalatoria es fundamental para conseguir un tratamiento correcto. Es importante enseñarla correctamente y comprobar en cada visita clínica su uso adecuado.

Tabla 13. Indicaciones para realizar un registro de flujo pico a corto plazo.

- Establecer el mejor valor personal.
- Valorar posibles factores desencadenantes de síntomas.
- Detección de casos de asma inestable.
- Estudio de asma relacionada con el trabajo.
- Disminuir la frecuencia de uso de la medicación de rescate durante periodos de empeoramiento/sintomáticos.
- Evaluar respuestas a cambios en el tratamiento de mantenimiento.

Puntos clave del tratamiento no farmacológico

- Las medidas de evitación de los factores desencadenantes de síntomas constituye uno de los pilares del tratamiento del asma bronquial.
- En este sentido, es importante evitar los dos desencadenantes más importantes, los alérgenos y la exposición directa o indirecta al humo del tabaco.
- La educación del paciente con asma bronquial constituye otro de los pilares del tratamiento que se debe mantener en todas las visitas de seguimiento clínico y por todo el personal sanitario implicado en el cuidado del paciente.
- Los planes de autocuidado deben incluir la valoración funcional mediante un medidor de flujo espiratorio máximo o monitorización de síntomas.
- La realización de una adecuada técnica inhalatoria es fundamental para conseguir un tratamiento correcto.

Tratamiento farmacológico

La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma. Los medicamentos para tratar el

asma pueden ser clasificados en 2 grupos: fármacos de control o preventivos y fármacos de alivio o rescate¹⁰.

Fármacos de control o preventivos

Son medicamentos que tomados diariamente por un período prolongado de tiempo mantienen el asma bajo control clínico. Incluyen los siguientes:

Glucocorticoides inhalados. Es el grupo farmacológico más efectivo del tratamiento del asma¹. Han demostrado mejorar la sintomatología, la calidad de vida y la función pulmonar, reducir la inflamación y disminuir la hiperreactividad bronquial, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y la mortalidad. Están indicados en la mayoría de escalones terapéuticos (figura 3). Los glucocorticoides inhalados (GCI) difieren en potencia (tabla 14) y biodisponibilidad. La mayoría de los pacientes se controlan con dosis bajas⁴⁰. Los GCI son fármacos seguros. A dosis medias o bajas los efectos adversos son poco frecuentes y locales, como candidiasis orofaríngea, disfonía y tos por irritación de las vías aéreas superiores. Para evitarlos pueden realizarse sencillas medidas de prevención como el enjuague de la boca y faringe tras la inhalación, el uso de cámaras espaciadoras o utilizar nuevas formulaciones y dispositivos que reducen el depósito orofaríngeo del fármaco. A dosis altas, pueden produ-

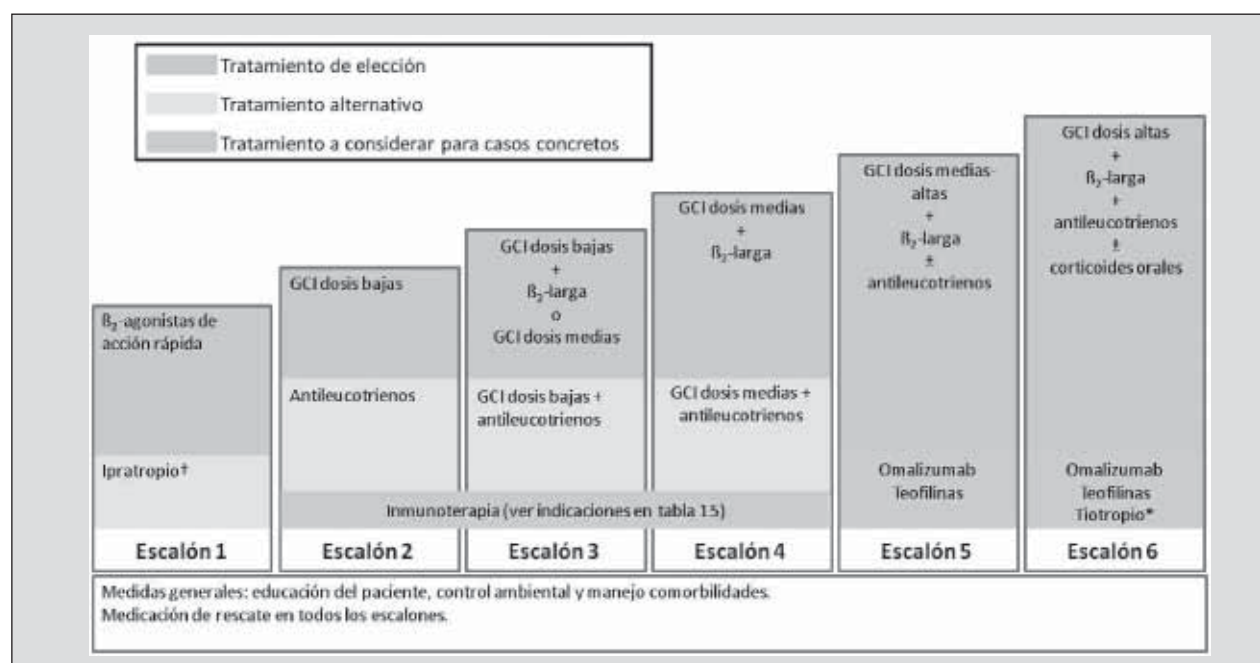


Figura 3. Esquema general del tratamiento escalonado del asma bronquial.

* Indicado en casos de asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo y en los casos de asociación con EPOC.

† alternativa en pacientes que desarrollen efectos adversos al β₂ agonista de corta duración.

Tabla 14. Dosis equivalentes estimadas para los glucocorticoides inhalados en el adulto.

Fármaco	Dosis baja ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis media ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis alta ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Beclometasona	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
Beclometasona extrafina	100-200	> 200-400	> 400-800
Budesónida	200-400	> 400-800	> 800-1600
Fluticasona	100-250	> 250-500	> 500-1000
Mometasona furoato*	200-400	> 400-800	> 800-1200
Ciclesonida*	80-160	> 160-320	> 320-1280

*No comercializados en España para su administración por vía inhalatoria.

cir los efectos derivados de la administración sistémica de esteroides^{1, 10}.

Antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos. Montelukast y zafirlukast son los dos antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos o antileucotrienos (ALT) comercializados en nuestro país. Los principales efectos clínicos de los ALT se derivan de su actividad anti-inflamatoria: mejoran los síntomas y la función pulmonar y reducen las exacerbaciones. Los ALT están incluidos en el tratamiento escalonado del asma (figura 3), además en algunos fenotipos como asma inducida por aspirina o ejercicio han demostrado ser especialmente eficaces. Cuando se utilizan en terapia única como controladores o preventivos, el efecto es generalmente menor que el de bajas dosis de esteroides inhalados^{41, 42}. Los ALT son fármacos seguros y bien tolerados, aunque zafirlukast inhibe el metabolismo de la warfarina y puede afectar a la función hepática. La posible asociación con el síndrome de Churg Strauss es controvertida⁴³.

β_2 agonistas inhalados de acción prolongada. Los agonistas β_2 de acción prolongada –Salmeterol, Formoterol e Indacaterol– son fármacos de elección a añadir cuando el asma no se controla con dosis bajas o medias de esteroides inhalados^{1, 10}. Formoterol tiene un inicio de acción rápido por lo que también se puede utilizar como medicamento de rescate con resultados similares a salbutamol o terbutalina⁴⁴. Indacaterol tiene un inicio de acción igualmente rápido y una duración de 24 horas. Su uso está pendiente de comercialización. Los β_2 agonistas son fármacos seguros y por lo general bien tolerados. Pueden producir taquicardia, temblor, nerviosismo, cefalea y tos. La aparición de fenómenos de tolerancia se relaciona más con un mal control de la enfermedad que con un efecto propio del broncodilatador. Su uso en monoterapia se ha asociado a un aumento del riesgo de muer-

tes por asma y de causa respiratoria por lo que deben darse siempre asociados a GCI^{45, 46}.

Metilxantinas. Las metilxantinas (teofilina y mepifilina) son fármacos con un ligero efecto antiinflamatorio y broncodilatador a dosis bajas. En nuestro medio, están establecidas en los escalones finales de tratamiento y siempre como fármaco añadido al resto de tratamientos por su estrecho margen terapéutico y perfil de seguridad y tolerancia. Los efectos adversos se manifiestan fundamentalmente a nivel del sistema nervioso central, aparato digestivo y cardiovascular. Además, presentan interacciones medicamentosas con diversos grupos farmacológicos: macrólidos, antihistamínicos H₂, quinolonas, cafeína, antiepilépticos y rifampicina, entre otros, así como con el consumo de tabaco^{1, 10}.

Anti-IgE. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) constituyen una nueva opción en el tratamiento del asma que ha demostrado un efecto beneficioso en el asma grave mediado por IgE^{1, 47}. Omalizumab reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones y mejora los valores del PEF y la calidad de vida. Las indicaciones del omalizumab están resumidas en la tabla 15. La dosis de omalizumab se calcula en función del peso del paciente y de la concentración de IgE en suero. Los efectos secundarios de este tratamiento son en general infrecuentes y principalmente locales. La administración del producto se debe realizar bajo control médico por la posibilidad de reacción anafiláctica.

Glucocorticoides sistémicos. Pueden utilizarse pautas de tratamiento con glucocorticoides orales durante períodos prolongados (más de 2 semanas) en el asma grave no controlada. En terapias a largo plazo las preparaciones orales son preferibles a las parenterales. Los corticoides orales mejoran el control de la enfermedad en el asma grave^{48, 49}. Hay que tener en cuenta el riesgo de efectos secundarios significativos y por tanto

Tabla 15. Indicaciones de omalizumab.

Criterios absolutos (necesarios para la indicación):

1. Asma no controlada a pesar del uso correcto* de β_2 agonistas de acción prolongada + esteroides inhalados a altas dosis.
2. Edad mayor de 12 años.
3. Nivel de IgE total entre 30 y 700 IU/ml.[†]
4. Positividad de las pruebas alérgicas cutáneas ó IgE específica para al menos un alérgeno perenne.[‡]

Criterios adicionales (valorables, pero no necesarios para indicación):

1. FEV₁ prebroncodilatador < 80% del teórico.
2. No fumar.
3. Ingresos hospitalarios por asma en año previo.

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo.

* Comprobar previamente el correcto adiestramiento en el uso de la medicación inhalada y su cumplimiento.

† En casos concretos puede indicarse con niveles de IgE por encima de 700 UI/ml, si cumple el resto de criterios, puede valorarse su uso fuera de indicación estricta.

‡ Realizar batería completa que incluya familias de ácaros y hongos.

adoptar medidas que los minimicen, por lo que se aconseja utilizar la dosis mínima durante el menor tiempo posible.

Anticolinérgicos (tiotropio). Podría estar indicado en casos de asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo y en los casos de asociación con EPOC^{50, 51, 52}.

Otros fármacos como las cromonas o los β_2 agonistas de acción prolongada orales no se usan en el tratamiento del asma. Los inmunomoduladores como metotrexato, ciclosporina, sales de oro o troleandomicina no han demostrado efectos significativos en el control de la enfermedad y sí efectos adversos, por lo que no se aconseja su uso. El etanercept y la termoplasia están en estudio como posibilidades de futuro.

Fármacos de rescate

Son medicamentos que se toman habitualmente ante la presencia de síntomas agudos de asma (tos, sibilancias, opresión torácica o disnea) con el objetivo de aliviarlos. Su efecto principal es el broncodilatador.

β_2 agonistas de inicio rápido (salbutamol, terbutalina, formoterol). Deben ser usados a demanda y a la menor dosis y frecuencia posible. Formoterol, un β_2 agonista de larga duración con inicio de acción rápido, ha sido aprobado para su uso como medicación de rescate⁴⁴. No obstante, debido a que su uso de manera aislada puede enmascarar la inflamación, recomendamos como fármaco de elección salbutamol o terbu-

talina. El incremento en sus necesidades alerta de un agravamiento del asma y de la necesidad de un ajuste adecuado de medicación antiinflamatoria. Por vía inhalatoria y a demanda los efectos adversos de los β_2 de corta duración son poco frecuentes y similares a los descritos para β_2 agonistas de acción prolongada.

Anticolinérgicos. El bromuro de ipratropio como broncodilatador de rescate es menos efectivo que los β_2 agonistas. Se considera una alternativa al β_2 agonista de corta duración en pacientes que desarrollen efectos adversos con los β_2 agonistas. Los anticolinérgicos por vía inhalada son bien tolerados y presentan una escasa incidencia de efectos indeseables. Es posible la aparición de sequedad de boca, molestias de garganta, tos, cefaleas y estreñimiento. También pueden producir retención urinaria o aumento de la presión intraocular en pacientes predispuestos.

Puntos clave sobre tratamiento farmacológico

- La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma.
- Los medicamentos para tratar el asma pueden ser clasificados en 2 grupos: fármacos de control o preventivos y fármacos de alivio o rescate.
- El tratamiento controlador principal son los corticoides inhalados.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia tiene un uso limitado en adultos. Actualmente no se plantea como tratamiento único, sino como un componente más del abordaje integral del paciente con asma de etiología alérgica. Puede reducir los síntomas, el uso de medicación y mejorar la hiperreactividad bronquial⁵³ y reducir el riesgo de desarrollar asma en niños con rinitis⁵⁴. En general, se considera que los pacientes que obtienen mejores resultados son los que presentan síntomas estacionales causados por sensibilización a pólenes de árboles o gramíneas y especialmente a un solo alérgeno. Las indicaciones están resumidas en la tabla 16. Su vía de administración es subcutánea. La pauta estándar recomendable es de 3-5 años, siempre que haya un efecto clínico significativo y posibilidad de seguimiento adecuado¹⁰⁹. La vía sublingual es un tratamiento que aportaría una mayor sencillez de administración y una minimización de la probabilidad de efectos adversos graves que se han descrito para la convencional, aunque los estudios no pueden consi-

Tabla 16. Indicaciones de la inmunoterapia para el asma en adultos.

1. Pacientes con asma y demostración de mecanismos patogénicos mediados por IgE, bien a través de pruebas cutáneas o mediante determinación de IgE específica en suero.
2. Evidencia de que el alérgeno es causa fundamental del asma en ese paciente en base a la coherencia de sus síntomas con la sensibilización demostrada.
3. Comprobación de que la evitación de la exposición no es suficiente para el control de los síntomas.
4. Que tras la valoración correcta de la gravedad descarte la existencia de un asma grave, en cuyo caso no se iniciará la inmunoterapia.
5. Que el control del asma no sea adecuado, a pesar de un tratamiento farmacológico correcto.
6. Que existan alérgenos estandarizados disponibles para su tratamiento.
7. Que la inmunoterapia se use como tratamiento complementario, no exclusivo.
8. Siempre que se pueda realizar un seguimiento controlado de la eficacia de la inmunoterapia.

derarse definitivos en el momento actual. Los efectos adversos más frecuentes de la vía sublingual son el prurito oral y auricular, el edema de la mucosa oral y la irritación faríngea. Recientemente se ha comercializado un liofilizado oral de un extracto alérgico estandarizado de polen de gramíneas.

Tratamiento escalonado

El objetivo principal del tratamiento del asma consiste en lograr y mantener el control clínico de la enfermedad. En caso de no poder conseguir el control total, al menos debemos tratar de llegar al mejor control posible en cada paciente concreto. Para llegar a este objetivo actualmente se emplea la estrategia del tratamiento escalonado, que supone incrementar la dosis o el número de fármacos hasta conseguir el control. En caso de conseguir un control mantenido en el tiempo, es recomendable disminuir progresivamente hasta poder mantener al paciente con la menor dosis o el menor número de fármacos posibles.

Para instaurar el tratamiento por primera vez se debe utilizar la clasificación en función de la gravedad (tabla 7) para establecer el escalón terapéutico. Posteriormente, se modifica o no el tratamiento en función del nivel de control en cada revisión. Si el paciente se encuentra en situación de control puede optarse por mantener la medicación actual, aunque lo recomendado, en especial si la situación se mantiene

Puntos clave sobre inmunoterapia

- La inmunoterapia tiene un uso limitado en adultos. Actualmente no se plantea como tratamiento único, sino como un componente más del abordaje integral del paciente con asma de etiología alérgica.
- Para su uso se deben observar las indicaciones concretas.
- La vía de administración puede ser subcutánea u oral. La vía sublingual aportaría una mayor sencillez de administración y una minimización de la probabilidad de efectos adversos graves que se han descrito para la convencional, aunque los estudios no pueden considerarse definitivos en el momento actual.
- La pauta estándar recomendable es de 3-5 años, siempre que haya un efecto clínico significativo y posibilidad de seguimiento adecuado.

estable en los últimos tres meses, es intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Si el asma está parcialmente o no controlada, debe considerarse incrementar el tratamiento, siempre que se haya comprobado la adherencia al mismo y la correcta técnica inhalatoria⁵⁵.

El tratamiento se establece en seis escalones (figura 3). Es fundamental que previamente a su instauración y durante el seguimiento del paciente se aporten las medidas de educación, que incluyan la información de su enfermedad, el tipo de fármacos elegidos (controladores y de rescate), la necesidad de su cumplimiento y el correcto adiestramiento en la técnica de inhalación. Así mismo, se deben poner en práctica en todos los escalones las medidas de control ambiental, evitación de fármacos desencadenantes, consejos y tratamiento del tabaquismo en su caso, todo ello con objeto de poder evitar desencadenantes y agravantes conocidos del asma.

Primer escalón

Los broncodilatadores de inicio rápido (preferentemente salbutamol o terbutalina) ocupan, en cualquiera de los escalones, el puesto de medicación de rescate⁵⁶. Además, estos broncodilatadores constituyen la única medicación recomendada en el primer escalón usándose dos veces o menos en una semana. En caso de efectos secundarios de relevancia clínica con esta medicación, se podría optar por el uso de anticolinérgicos (ipratropio) a demanda⁵⁷. En cualquier caso si persiste

la sintomatología a pesar del tratamiento o se necesitan más de dos veces a la semana, debería considerarse la necesidad de pasar al siguiente escalón⁵⁸.

Segundo escalón

A partir del segundo escalón, debe emplearse medicación antiinflamatoria como tratamiento de mantenimiento. La elección recomendada es el uso de un glucocorticoide inhalado a dosis bajas⁵⁹. Los ALT se proponen como alternativa⁶⁰ en los pacientes que no desean realizar tratamiento corticoideo, o presentan efectos secundarios significativos.

Tercer escalón

En caso de no lograr el control con un único fármaco de mantenimiento, debe modificarse la estrategia (figura 3). El tratamiento de elección es añadir un β_2 agonista de acción prolongada. Es aconsejable para los adultos y pueden emplearse en dispositivos separados o en combinación⁶¹. Recomendamos su uso en un único dispositivo porque mejora el cumplimiento⁶² y asegura el uso del tratamiento antiinflamatorio. Con ello, la dosis de glucocorticoide inhalado necesaria suele ser baja. Las combinaciones disponibles son salmeterol-fluticasona, formoterol-budesónida y formoterol-beclometasona extrafina. Si la combinación contiene formoterol, puede emplearse como tratamiento de mantenimiento y de rescate. En el momento actual, esta indicación sólo la tiene la combinación de formoterol con budesónida⁶³. Esta opción puede emplearse también en los escalones 4 y 5.

La alternativa es elevar la dosis del glucocorticoide inhalado, intentando utilizar un dispositivo espaciador que mejore el depósito pulmonar y disminuya los efectos secundarios locales y la absorción sistémica. Hay que tener en cuenta que la curva dosis-respuesta de los corticoides inhalados tiende a aplanarse a dosis altas (tabla 14), por lo que los aumentos de dosis van acompañados de efectos secundarios sin incremento sustancial de la acción terapéutica^{40, 64}. Otra alternativa sería asociar al glucocorticoide un ALT⁶⁵.

Cuarto escalón

El tratamiento de elección es emplear una combinación con dosis media de corticoides inhalados y β_2 agonistas de acción prolongada. La alternativa es emplear el corticoide inhalado a dosis media y ALT.

Quinto escalón

El tratamiento de elección consistiría en el uso de corticoide inhalado a dosis altas junto con un β_2 ago-

nista de acción prolongada, pudiéndose asociar un ALT si no se consigue el control o con objeto de reducir la dosis de corticoides inhalados.

En pacientes con asma de origen alérgico en los que no se alcanza el control con este tratamiento, habría que valorar el uso de omalizumab (tabla 15). En caso de persistir síntomas podría considerarse asociar teofilina de liberación retardada⁶⁶.

Sexto escalón

El tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis altas, junto con un β_2 agonista de acción prolongada y ATL. En caso de no alcanzar el control, podría añadirse corticoides orales a la dosis mínima con la que el paciente consiga el mejor grado de control. Los glucocorticoides orales aportan beneficios adicionales, pero a cambio de importantes efectos secundarios¹. En casos de tratamiento con corticoides orales de manera mantenida se deben tener en cuenta la detección precoz y el manejo de las complicaciones asociadas.

En casos concretos de asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo y en los casos de asociación con EPOC se podría asociar un anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio)^{52, 67}.

Seguimiento

El asma es una enfermedad variable y su tratamiento debe ajustarse periódicamente. Por tanto, es de vital importancia programar las visitas periódicas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la exacerbación, las que marquen la frecuencia de las visitas. Sin embargo, no hay mucha evidencia sobre cuánto tiempo mantener una determinada dosis antes de plantear descenderla. Cuando se está utilizando una combinación de glucocorticoide inhalado y β_2 agonista de acción prolongada, parece que la opción más recomendada para no perder el control es disminuir la dosis de glucocorticoide, manteniendo el β_2 agonista⁶⁸, pudiendo usarse también cada 24 horas. En el caso de estar usando sólo glucocorticoides inhalados, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50%⁶⁹ o, incluso, utilizarlos cada 24 horas⁷⁰ siempre que el paciente mantenga el control.

Respecto a cuándo suspender totalmente la medicación controladora, tampoco existe evidencia publicada para hacerlo, pero las recomendaciones son que el tratamiento antiinflamatorio podría suspenderse tras un año de mantener el control con dosis bajas de medicación de mantenimiento¹, valorando la historia

de su asma bronquial y reiniciando el tratamiento si aparecen de nuevo los síntomas. Por tanto, es esencial el seguimiento del paciente a largo plazo.

Puntos clave sobre el tratamiento escalonado

- El objetivo del tratamiento actual del asma es conseguir controlar la enfermedad, según los parámetros clínicos y funcionales.
- En pacientes sin tratamiento la aproximación terapéutica se debe iniciar según la clasificación basada en gravedad.
- En pacientes con tratamiento la actitud terapéutica se debe ajustar según la clasificación basada en control.
- La estrategia de tratamiento se basa en una incorporación escalonada de 6 etapas que supone el incrementar la dosis ó el número de fármacos hasta conseguir el control y, en caso de mantenimiento prolongado del mismo, disminuir progresivamente hasta poder mantener al paciente controlado con la menor dosis ó el menos número de fármacos posibles.

RINITIS – POLIPOSIS NASAL

Rinitis

El diagnóstico de la rinitis es clínico. Al igual que en el asma, la inflamación juega un papel importante en la rinitis y en la poliposis nasal⁴. La prevalencia de rinitis alérgica es elevada y ha sido evaluada en numerosos estudios. En un estudio europeo en el que participaron 6 países, entre ellos España⁷¹, la prevalencia de rinitis en Europa fue del 22,7%, existiendo dife-

rencias entre diferentes países, desde el 16,9% de Italia hasta el 28,5% de Bélgica. En España se obtuvo una prevalencia del 21,5%.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente, por lo que existe una asociación entre ambas enfermedades. Esta relación se ha encontrado asociada tanto a rinitis alérgica como a la rinitis no alérgica, lo que indica que la interrelación entre ambas enfermedades ocurre independientemente de la presencia o no de atopia. El 30% de los pacientes con rinitis padecen o padecerán asma⁴. Un estudio en España muestra que un 71% de los pacientes con asma padecen rinitis⁷². Con frecuencia la rinitis precede a la aparición del asma. Por este motivo, la presencia de rinitis se considera un factor de riesgo para padecer asma. Además, la intensidad de la rinitis se ha asociado a la gravedad del asma⁷³.

El tratamiento óptimo de la rinitis puede mejorar los síntomas del asma. Se ha descrito que el tratamiento de la rinitis con corticoides nasales puede mejorar la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial con una menor frecuencia de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de asma. Sin embargo, una revisión Cochrane de 2003⁷⁴, encontró que los datos no alcanzaban la significación estadística, por lo que se precisan más estudios para reforzar esta hipótesis. Los antileucotrienos, la inmunoterapia específica y la terapia anti-IgE han demostrado ser eficaces para el asma y la rinitis¹.

La clasificación de la rinitis expuesta en el documento de consenso ARIA es la que aparece en la tabla 17.

En el tratamiento de la rinitis se deben de cumplir las medidas de evitación descritas para el asma bronquial. En cuanto al tratamiento farmacológico disponemos de los siguientes fármacos:

Tabla 17. Clasificación de la rinitis (adaptada del consenso ARIA).

Características	Duración de los síntomas			
	Intermitente (< 4 días/ semana o < 4 semanas)		Persistente (> 4 días/ semana y > 4 semanas)	
	Leve	Moderada-grave	Leve	Moderada-grave
Trastorno del sueño	No	Sí	No	Sí
Deterioro de las actividades diarias	No	Sí	No	Sí
Influencia en asistencia a la escuela o al trabajo	No	Sí	No	Sí
Síntomas muy molestos	No	Sí	No	Sí

En esta clasificación, los pacientes que presentan 1, 2 o 3 ítems tendrían rinitis moderada y los que presentan los 4 rinitis grave.

- Agonistas alfa-adrenérgicos (oximetazolina, xilometazolina, pseudoefedrina, fenilefrina): al producir vasoconstricción, son eficaces para la congestión. Puede producirse una congestión de rebote con la administración tópica, por lo que se recomienda limitar su uso a tres o cuatro días consecutivos.
- Antihistamínicos (tabla 18). Son los fármacos de primera elección. Son efectivos para reducir síntomas como prurito nasal, estornudos y rinorrea pero tienen poco efecto sobre la congestión nasal. Entre los orales se prefiere el uso de antihistamínicos de segunda o tercera generación, no sedativos, como loratadina o desloratadina, ebastina, mizolastina, fexofenadina, cetirizina o levocetirizina, y rupatadina. Entre los antihistamínicos tópicos disponemos de la levocabastina y la azelastina. Esta última es además útil en la mejoría de la obstrucción nasal.
- Corticoides nasales: son los fármacos más efectivos para el control de los principales síntomas de la rinitis alérgica (congestión nasal, rinorrea y estornudos), aunque mejoran poco el prurito. En España están comercializados beclometasona,

Tabla 18. Antihistamínicos.

	2ª Generación	3ª Generación
Orales	<ul style="list-style-type: none"> • Cetirizina • Loratadina • Ebastina • Rupatadina • Mizolastina • Terfenadina 	Enantiómeros activos: <ul style="list-style-type: none"> • Levocetirizina Metabolitos: <ul style="list-style-type: none"> • Desloratadina • Fexofenadina
Tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Azelastina • Levocabastina 	

triamcinolona, mometasona, budesónida y fluticasona.

- Corticoides orales: una pauta corta de 3 a 7 días puede ser utilizado para el tratamiento de síntomas muy intensos que no mejoran con el tratamiento habitual o para el tratamiento de la poliposis nasal.
- Cromonas nasales (cromoglicato y nedocromil): aunque tienen un efecto preventivo y son útiles en el control de los síntomas de la rinitis alérgica, actualmente son poco utilizados ya que su eficacia es moderada⁷⁵.

Tabla 19. Tratamiento de la rinitis según ARIA.

Intermitente leve	Intermitente moderada- grave o persistente leve	Persistente moderada-grave
Elegir entre: <ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínico oral • Antihistamínico tópico • Alfa agonista de uso tópico • ALT 	Antihistamínico oral o tópico con o sin: <ul style="list-style-type: none"> • Alfa agonistas de uso tópico • glucocorticoides tópicos • ALT • cromonas En rinitis persistente, evaluar al paciente en 2-4 semanas: <ul style="list-style-type: none"> • Si persiste el mal control pasar al siguiente nivel de tratamiento • Si se ha controlado continuar el tratamiento 1 mes 	En orden preferente: <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides nasales • Antihistamínicos orales • ALT Revisar en 2-4 semanas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente controlado: bajar un escalón y continuar el tratamiento más de un mes. 2. Paciente no controlado: revisar el diagnóstico y el cumplimiento terapéutico y valorar infección concomitante u otras causas: <ul style="list-style-type: none"> • Añadir glucocorticoides tópicos o aumentar su dosis. • Si tiene rinorrea: bromuro de ipratropio tópico. • Si tiene taponamiento: descongestionantes o glucocorticoides orales en pauta corta. Si persiste mal control: reevaluación especializada.

En esta clasificación, los pacientes que presentan 1, 2 o 3 ítems tendrían rinitis moderada y los que presentan los 4 rinitis grave.

- Anticolinérgicos nasales: pueden ser efectivos para reducir la rinorrea pero no son útiles para otros síntomas nasales.
- Antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos: pueden ser útiles en la rinitis alérgica pero su papel debe ser mejor definido en futuros estudios.

En función de la clasificación del asma, el grupo ARIA (Update 2008) propone el siguiente esquema terapéutico⁷⁶ (tabla 19). En la rinitis persistente en jóvenes monosensibilizados se debe considerar la inmunoterapia específica.

Poliposis nasal

La poliposis nasal puede presentarse asociada al asma y a la rinitis, sobre todo en pacientes con más de 40 años de edad, con hipersensibilidad a la aspirina y pruebas cutáneas de alergia negativas. La presencia de pólipos nasales en adultos con rinitis nos obliga a valorar la coexistencia de asma, hecho que puede ocurrir hasta en el 70% de estos pacientes⁴. La incidencia de poliposis nasal en pacientes asmáticos se estima entre el 7 y el 15%. La presencia de intolerancia al ácido acetil-salicílico, presente en el 10% de los pacientes asmáticos, puede llegar a afectar al 40% de los pacientes que presenten además poliposis nasal (ASA triada).

El tratamiento de elección en los casos de poliposis nasal son los glucocorticoides tópicos, aunque su eficacia es limitada. En algunos casos seleccionados cabe plantearse la posibilidad de tratamiento quirúrgico⁷⁷.

Puntos clave sobre rinitis y poliposis

- La prevalencia de rinitis alérgica es elevada y estudios epidemiológicos han demostrado que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente.
- El diagnóstico de la rinitis es clínico.
- En el tratamiento de la rinitis se deben de cumplir las medidas de evitación descritas para el asma bronquial.
- La poliposis nasal puede asociarse al asma y a la rinitis, sobre todo en pacientes con más de 40 años de edad con hipersensibilidad a la aspirina y pruebas cutáneas de alergia negativas.
- El tratamiento de elección en los casos de poliposis nasal son los glucocorticoides tópicos, aunque su eficacia es limitada.

AGUDIZACIONES DEL ASMA

Las crisis asmáticas son episodios rápidamente progresivos de disnea, tos, sibilancias, dolor torácico o combinación de estos síntomas. Se caracterizan por disminución del flujo espiratorio que puede medirse con pruebas de función pulmonar (FEV₁ o PEF)¹. Las causas más frecuentes de crisis asmáticas son las infecciones víricas y el tratamiento inadecuado o el incumplimiento del mismo⁷⁸. Otros factores desencadenantes están descritos al inicio de este consenso.

Valoración de la gravedad de la crisis de asma

No hay que subestimar la gravedad de una crisis. La mayoría de las muertes por asma están asociadas a fracasos iniciales en el reconocimiento de la gravedad del ataque⁷⁸. Las determinaciones de la función pulmonar (FEV₁ o PEF) en una crisis asmática son indicadores más fiables que los síntomas¹. Hay pacientes que perciben mal sus síntomas y pueden presentar una disminución significativa de la función pulmonar sin un cambio sintomático significativo, lo que puede dar lugar a crisis de asma graves. Por tanto, para la valoración de la gravedad de la crisis nos basaremos en criterios clínicos y funcionales que deben ser valorados de forma rápida (tabla 20).

Debe hacerse un registro del PEF con el medidor del flujo-pico antes de comenzar el tratamiento, a no ser que existan signos de compromiso vital para el enfermo (tabla 20). En todos los casos se debe realizar una monitorización estrecha de la respuesta a la terapia como parámetro objetivo más importante para determinar la actitud a seguir tras el mismo¹.

Otro parámetro objetivo a tener en cuenta en la valoración de la gravedad es la saturación de oxígeno por pulsioximetría. Se deberá realizar una gasometría arterial si es menor del 92%. No suelen ser necesarias otras pruebas complementarias, aunque podría ser útil la realización de una radiografía de tórax en el diagnóstico diferencial o para descartar complicaciones.

Tras la evaluación del paciente, se clasificará la crisis según el dato que indique más gravedad (tabla 20), prestando especial atención a cualquier dato de asma de riesgo vital que pueda encontrarse. Según estos datos, los pacientes que deben ser considerados de alto riesgo están resumidos en la tabla 21¹.

Tratamiento ambulatorio

El manejo de la crisis debe hacerse en función de la gravedad y del tiempo de instauración. A menor tiempo de instauración mayor posibilidad de crisis de

Tabla 20. Factores a considerar en la valoración de la gravedad de las crisis asmáticas.

	Leve (Nivel III)	Moderada (Nivel II)	Grave (Nivel I)	ARV (Nivel I)
Disnea	Al andar. Puede estar tumbado	Sentado	En reposo, al hablar	
Habla	Párrafos	Frases entrecortadas	Palabras	
Conciencia	Normal o algo agitado	Suele estar agitado	Algo disminuida o muy agitado	Disminuida, confuso, obnubilado
FR (rpm)	> 25 rpm	> 25 rpm	> 25 rpm	
Músculos accesorios	Normal	Suele aparecer (Intercostales, ECM)	Habitual, todos; aleteo nasal	Movimiento paradójico
Sibilancias	Espiratorias	Ins y espiratorias, abundantes	Ins y espiratorias, abundantes y fuertes, o hipofonesis importante	Silencio auscultatorio
FC (lpm)	< 100 lpm	100-120	> 120	Bradycardia
PEF (antes de BD)	> 70-80% ó > 300 ml	50-70% ó > 150-300 ml	33-50% ó < 150 ml	< 33%
*SaO ₂ Basal	> 95%	92-95%	< 92%	
Uso de β_2 agonista de rescate	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo sin respuesta	Abusivo sin respuesta

ARV: Asma de riesgo vital; ECM: esternocleidomastoideos; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto. BD: broncodilatador. *SaO₂: Es necesario realizar al menos una gasometría arterial para disponer de la saturación arterial de oxígeno y después valorar según evolución. En crisis leves puede ser suficiente determinar la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.

Tabla 21. Factores de riesgo asociados a asma de riesgo vital.

Historia previa de crisis de asma grave de aparición súbita.
Intubación endotraqueal / ventilación mecánica previa por asma.
Ingreso previo en unidad de cuidados intensivos por asma.
Hospitalizaciones previas por asma: dos o más en el último año.
Consultas en urgencias por asma: tres o más en el último año.
Hospitalización o consulta en urgencias por asma en el último mes.
Uso de más de 2 cartuchos presurizados de β_2 agonistas de acción rápida por mes.
Corticoddependencia actual o retirada reciente de los mismos.
Mala percepción de la disnea.
Presencia de otras comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, EPOC).
Problemas psicológicos o psiquiátricos serios.
Bajo estado socioeconómico.
Residencia en ciudades pequeñas.
Consumo de drogas.
Sensibilización a alternaria.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

riesgo vital. La mejor estrategia para el manejo de las crisis de asma es el inicio precoz del tratamiento¹. La respuesta clínica y funcional al tratamiento inicial es el mejor factor pronóstico sobre la necesidad de ingreso, ya que la gravedad inicial de la exacerbación puede cambiar significativamente con un tratamiento adecuado¹ (figura 4). Las dosis de los fármacos empleados en las crisis están resumidos en la tabla 22⁷⁹.

Crisis de asma leve

En el asma agudizada los β_2 agonistas de acción corta deben ser administrados precozmente y a dosis altas ya que mejoran el broncoespasmo de forma rápida con pocos efectos secundarios. Se usará salbutamol o terbutalina a dosis altas, vía inhalada, como primera elección en cualquier crisis asmática¹. No hay evidencias en cuanto a diferencia en eficacia entre salbutamol y terbutalina²⁹. Se recomienda usar el salbutamol con cartucho presurizado siempre que sea con cámara espaciadora, ya que es igual de eficaz que administrado en nebulización⁸⁰, refuerza la técnica inhalatoria y es más eficiente. Al alta debemos tratar al paciente con GCI a dosis altas junto con β_2 agonistas de acción corta a demanda. Según las características clínicas y funcionales así como el tratamiento previo, valoraremos el uso de β_2 agonistas de acción prolongada y de un ciclo corto de corticoides orales. Daremos un plan de acción

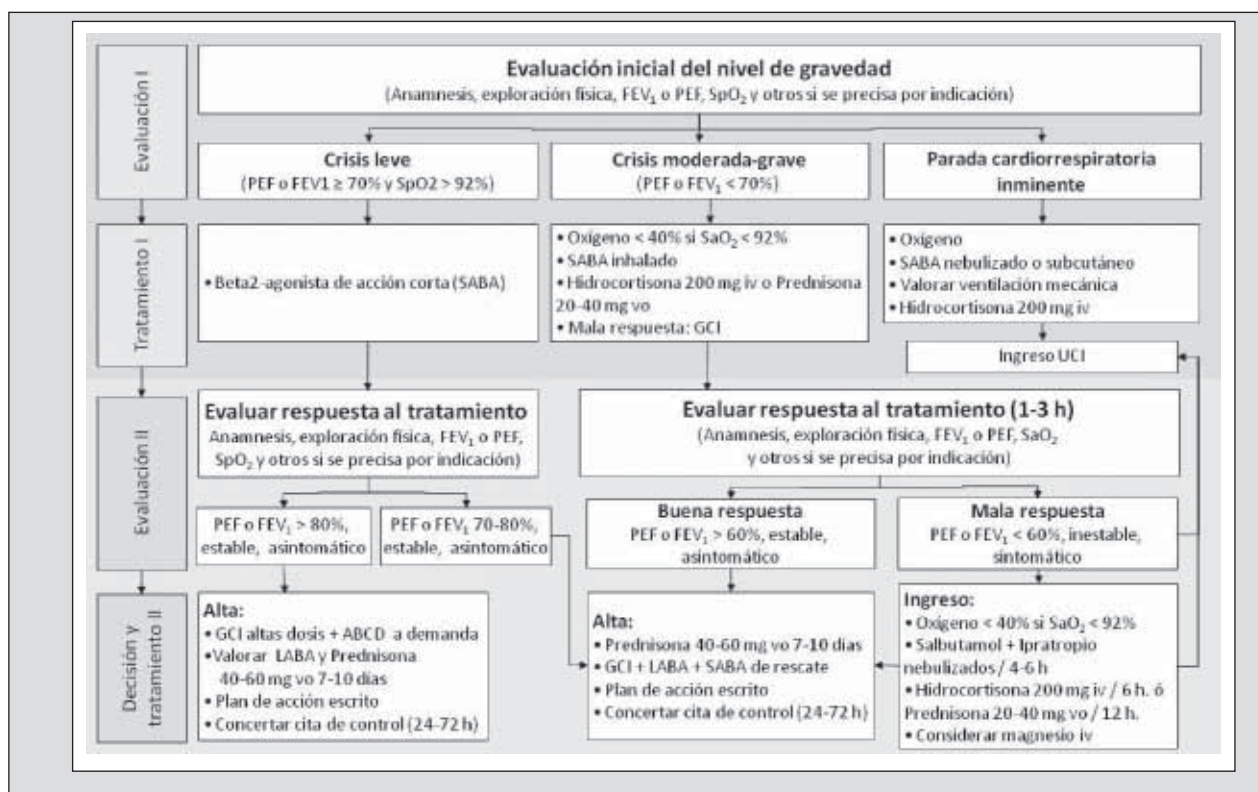


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la crisis asmática.

SABA: β_2 agonistas de acción corta. LABA: β_2 agonistas de acción prolongada. GCI: glucocorticoides inhalados.

escrito y se concertará nueva evaluación del paciente en 24-72 horas (figura 4).

Crisis de asma moderada-grave

Los fármacos empleados son los reflejados en la tabla 22. En crisis de asma graves, deberán emplearse nebulizadores para el tratamiento broncodilatador. Los β_2 agonistas de acción corta por vía parenteral no están indicados en la mayoría de los casos y siempre será de elección la vía inhalatoria, salvo en casos de imposibilidad de tratamiento inhalado por compromiso vital inminente²⁹. Se podrá añadir bromuro de ipratropio a la nebulización, siempre junto al salbutamol, si no existe buena respuesta inicial con el salbutamol solo¹. La asociación de ambos tipos de fármacos aumenta el efecto broncodilatador.

Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides sistémicos de forma precoz en todas las crisis de asma. A pesar de que su acción tendrá un comienzo lento, la administración precoz de corticoides sistémicos reduce la mortalidad, los ingresos hospitalarios y las recaídas a corto plazo¹. Los corticoides orales son tan eficaces como los intravenosos y deben ser usados en lugar de la vía parenteral siempre que sea posible.

La dosis recomendada es 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente (tabla 23) en dosis única durante 5-10 días y no es necesaria la reducción paulatina⁸¹. Los GCI administrados en la fase aguda de la crisis de asma podrían aportar un beneficio, pero su papel aún no está firmemente establecido.

Debe asegurarse una adecuada oxigenación, por lo que puede administrarse oxígeno a la dosis necesaria para mantener la saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría por encima del 92%, o superior al 95% en mujeres embarazadas y en pacientes con enfermedad cardíaca. Para conseguirlo, suele ser suficiente administrar oxígeno al 28-32%, ya que concentraciones mayores pueden agravar, paradójicamente, una probable insuficiencia respiratoria, sobre todo en los pacientes más graves. Por este motivo, cuando se desconozca la saturación arterial de oxígeno, la oxigenoterapia no debe superar concentraciones del 32%⁷⁹.

Otros fármacos también disponibles son:

- Aminofilina iv: no se recomienda en las crisis de asma. No tiene mayor efecto broncodilatador que la terapia inhalada y tiene mayor riesgo de efectos secundarios¹.

Tabla 22. Fármacos y dosis empleados para la agudización del asma bronquial.

Fármacos		Dosis y vía de administración
β_2 agonistas inhalados	Salbutamol	MDI+cámara: 4-8 puffs/10-15 min (100 mg/ puffs) Nebulización intermitente con 2,5-5,0 mg/20 min* Nebulización continua 10-15 mg/h.
β_2 agonistas sistémicos	Salbutamol	200 mcg en 20 min, seguido de 0,1-0,2 mcg/kg/min iv
Anticolinérgicos	Ipratropio	MDI+cámara: 4-8 puffs/10-15 min (20 mcg/ puffs) Nebulización intermitente: 0,5 mg/20 min
Corticoides sistémicos	Prednisona	20-40 mg/12 h vo
	Hidrocortisona	100-200 mg/6 h iv
Corticoides inhalados	Fluticasona	MDI+cámara: 2 puffs/10-15 min (250 mcg/ puffs)
	Budesonida	Nebulización: 800 mcg cada 20 min
Sulfato de magnesio intravenoso		2 g a pasar en 20 min
Sulfato de magnesio inhalado		Nebulización: 145-384 mg en solución isotónica

* 2,5-5 mg de salbutamol corresponden a 0,5-1 ml de la solución para nebulización.

Tabla 23. Equivalencias de dosis de corticoides orales.

Principio activo	Equivalencia (mg)*	Duración de acción**
Hidrocortisona	20	Corta
Cortisona	25	Corta
Prednisona	5	Intermedia
Prednisolona	5	Intermedia
Metilprednisolona	4	Intermedia
Dexametasona	0,75	Larga
Betametasona	0,9	Larga
Deflazacort	6,5	Intermedia

* Aplicable sólo vo ó iv. Puede diferir si vía im o en espacios articulares

** Corta: 8-12 horas; Intermedia: 12-36 horas; Larga: 36-72 horas.

- Sulfato de magnesio IV: no se recomienda de manera habitual en las crisis de asma. Administrado en perfusión, sólo ha mostrado beneficio en pacientes con obstrucción muy grave ($FEV_1 < 20\%$). Por vía inhalada, el salbutamol administrado con magnesio consigue un mayor beneficio que administrándolo con suero salino en pacientes con asma severa^{82,83}.
- Adrenalina: su administración podría indicarse para el tratamiento agudo de anafilaxia y angioedema, pero su uso no se recomienda en las crisis de asma.

Entre los criterios de derivación a un centro hospitalario figuran pacientes de alto riesgo (tabla 21), saturación de oxígeno $< 92\%$, PEF o $FEV_1 < 33\%$ o $< 50\%$ con respuesta clínica inadecuada a pesar del

tratamiento. El transporte se hará rápidamente en ambulancia medicalizada para el nivel 1 (tabla 20), y se podrá utilizar ambulancia convencional para los niveles 2 y 3, tras tratamiento inicial.

Si tras 2-3 horas de tratamiento correcto el paciente permanece sintomático, requiere la administración de suplementos de oxígeno para mantener una saturación arterial superior al 90%, muestra una reducción persistente de la función pulmonar (FEV_1 o PEF inferiores al 40%) o es imposible controlarlo médicamente a corto plazo (24-48 horas), se debe considerar su ingreso hospitalario. En caso de ingreso habrán de realizarse todas las pruebas complementarias necesarias para detectar posibles complicaciones.

Antes del alta, se recomienda aprovechar la situación para hacer una intervención educativa con especial atención de la técnica inhalatoria.

Tratamiento hospitalario

El plan de cuidados debe incluir el control periódico de la saturación de oxígeno por pulsioximetría y la medición del PEF previa a la toma de medicación. El tratamiento debe ser: oxigenoterapia, broncodilatadores y corticoides sistémicos.

Los estudios disponibles no han demostrado diferencias entre la vía oral e intravenosa ni entre dosis altas y bajas de los corticoides sistémicos⁸⁴, por lo que la pauta de administración es similar a la descrita en el medio extrahospitalario. Algunos estudios sugieren

Tabla 24. Criterios de alta hospitalaria.

- Mejoría significativa de los síntomas asmáticos.
- El paciente puede caminar sin disnea.
- No necesidad de medicación intravenosa.
- No necesita un β_2 agonista de acción rápida más de cada 4 horas.
- No tiene despertares por el asma
- La exploración física es normal (sin sibilancias)
- El PEF o el FEV₁ están por encima del 70% del mejor personal o del teórico con una variabilidad inferior al 20%.

FEV1: volumen espirado forzado en el primer segundo; PEF: flujo pico o flujo máximo conseguido durante la espiración forzada.

que dosis elevadas de corticoides inhalados podrían ser eficaces en el tratamiento de la agudización⁸⁵.

Si el paciente evoluciona favorablemente puede ser dado de alta siempre que cumpla los criterios de estabilidad clínica y funcional que se especifican en la tabla 24¹⁰. Por el contrario si se produce un deterioro clínico a pesar de un tratamiento correcto o el paciente reúne criterios de gravedad (tabla 25) debemos plantearnos el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Tabla 25. Criterios de ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

- Parada cardíaca o respiratoria.
- Bradicardia, hipotensión, cianosis.
- Necesidad de intubación y ventilación mecánica.
- Deterioro progresivo del nivel de conciencia o fatiga muscular.
- Insuficiencia respiratoria global a pesar de oxígeno en concentraciones altas.
- Obstrucción muy grave de la vía aérea con deterioro clínico.
- Agotamiento respiratorio.

Situaciones especiales

Asma de control difícil

El asma de control difícil (ACD) es un asma mal o insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica⁸⁶. En la literatura podemos encontrarla con diferentes términos: asma difícil, asma refractaria, asma grave o asma resistente a esteroides, que no siempre tienen el mismo significado y que suelen

Puntos clave sobre agudizaciones del asma bronquial

- Las crisis asmáticas son episodios rápidamente progresivos de disnea, tos, sibilancias, dolor torácico o combinación de estos síntomas. Se caracterizan por disminución del flujo espiratorio que puede medirse con pruebas de función pulmonar.
- Las causas más frecuentes de crisis asmáticas son las infecciones víricas y el tratamiento inadecuado o el incumplimiento del mismo.
- La mayoría de las muertes por asma están asociadas a fracasos iniciales en el reconocimiento de la gravedad del ataque, por lo que no se deben subestimar la gravedad de una crisis.
- Para la valoración de la gravedad de la crisis nos basaremos en criterios clínicos y funcionales que deben ser evaluados de forma rápida.
- El manejo de la crisis debe hacerse en función de la gravedad y del tiempo de instauración.
- Los β_2 agonistas de acción corta deben ser administrados precozmente y a dosis altas ya que mejoran el broncoespasmo de forma rápida con pocos efectos secundarios.

- En las crisis leves el salbutamol se puede administrar con cartucho presurizado mediante cámara espaciadora ya que es igual de eficaz que nebulizado.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides sistémicos de forma precoz en todas las crisis de asma.
- Los estudios disponibles no han demostrado diferencias entre la vía oral e intravenosa ni entre dosis altas y bajas de los corticoides sistémicos.
- La dosis recomendada es 0,5-1 mg/kg/día de prednisona durante 5-10 días en dosis única. Con estas pautas no es necesaria la reducción paulatina.
- Debe asegurarse una adecuada oxigenación, por lo que puede administrarse oxígeno a la dosis necesaria para mantener la saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría por encima del 92%, o superior al 95% en mujeres embarazadas y en pacientes con enfermedad cardíaca.
- Ante cualquier crisis de asma en el medio ambulatorio deben tenerse presente los criterios de derivación e ingreso hospitalario.

Tabla 26. Criterios diagnósticos de asma de control difícil (ACD).

Mayores	Menores
1. Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año.	1. Necesidad diaria de β_2 agonista de acción corta de rescate.
2. Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesónida (o equivalente) >1200 $\mu\text{g}/\text{d}$; fluticasona >880 $\mu\text{g}/\text{d}$ junto a otro fármaco antiastmático, generalmente un β_2 agonista de acción prolongada.	2. $\text{FEV}_1 < 80\%$ del teórico o variabilidad del PEF >20%.
	3. Una o más visitas a urgencias en el año previo.
	4. Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo.
	5. Episodio de asma de riesgo vital previo
	6. Rápido deterioro de la función pulmonar al disminuir los corticoides inhalados u orales $\leq 25\%$.

Para establecer un diagnóstico se deben cumplir dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que exista un diagnóstico de certeza, se hayan excluido otras enfermedades así como los factores que empeoran el asma y el paciente sea cumplidor del tratamiento.

PEF: Flujo espiratorio máximo; FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

tener en común el ser un asma grave y refractaria al tratamiento habitual. Se estima una prevalencia del 5-10% de los asmáticos⁸⁷.

Asma mal controlada no es lo mismo que ACD. El incumplimiento terapéutico, la mala técnica de inhalación, la presencia de comorbilidades o factores agravantes no controlados o incluso un diagnóstico erróneo, pueden ser causas de este mal control. Los criterios diagnósticos de ACD están resumidos en la tabla 26⁸⁶.

El tratamiento de estos pacientes es el del asma grave de acuerdo a las guías actuales e incluyen glucocorticoides inhalados a dosis altas, glucocorticoides orales a dosis tan bajas como sean posibles y 1-3 agentes controladores. En pacientes alérgicos puede intentarse un ensayo con omalizumab si cumple criterios.

Puntos clave del asma de control difícil

- El asma de control difícil es un asma mal o insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica.
- Asma mal controlada no es lo mismo que asma de control difícil.
- El tratamiento de estos pacientes es el del asma grave de acuerdo a las guías actuales e incluyen glucocorticoides inhalados a dosis altas, glucocorticoides orales a dosis tan bajas como sean posibles y 1-3 agentes controladores.

En el asma grave neutrofílica dados los escasos efectos secundarios del tiotropio podría justificarse un ensayo con este fármaco⁸⁷.

Asma de riesgo vital

El asma de riesgo vital (ARV) es una crisis de asma aguda muy grave que puede comprometer la vida del paciente. Desde un punto de vista funcional se define como aquella exacerbación grave de asma que cursa con una hipercapnia mayor de 50 mmHg o una acidosis con pH inferior a 7,30, precise o no ventilación mecánica para su tratamiento⁸⁸. En la literatura anglosajona se la conoce como *fatal asthma* o *near-fatal asthma*.

El ARV es más frecuente en pacientes con asma grave y puede presentarse de manera aguda (2-3 horas) o subaguda (días), dando lugar a dos fenotipos con características propias. Clínicamente se manifiesta como una agudización grave del asma. Una buena estrategia es considerar cada crisis como potencialmente fatal y actuar en consonancia⁸⁹.

Se han identificado una serie de factores de riesgo para desarrollar una crisis de ARV⁹⁰ (tabla 21). Una historia reciente de asma mal o parcialmente controlada significa un alto riesgo de asma fatal y un episodio previo de ARV con intubación es el factor de predicción más potente de muerte por asma. Para prevenir estos episodios es necesario identificar los factores de riesgo, incluir a estos pacientes en programas de educación específicos con planes de autocontrol basados en síntomas y mediciones de flujo espiratorio máximo, revisarlos de manera estrecha periódicamente y tratarlos como asma persistente grave. Todo esto ha demostrado que disminuye de manera significativa la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad siendo fundamental la coordinación entre Atención Primaria y Atención Especializada.

Puntos clave del asma de riesgo vital

- El asma de riesgo vital es una crisis de asma aguda muy grave que puede comprometer la vida del paciente.
- Para prevenir estos episodios, es necesario identificar los factores de riesgo, incluir a estos pacientes en programas de educación específicos con planes de autocontrol basados en síntomas y mediciones de PEF, revisarlos de manera estrecha periódicamente y tratarlos como asma persistente grave.

Broncoespasmo inducido por ejercicio

Los pacientes con asma pueden presentar síntomas durante la realización de un ejercicio físico como expresión de un mal control de la enfermedad. Sin embargo, definimos el broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) como un episodio que aparece asociado a la realización de un ejercicio en cuya patogenia se ha implicado la pérdida de calor o agua del pulmón secundaria a hiperventilación con un aire que es más frío y seco que el del árbol bronquial⁹¹. En algunos pacientes, habitualmente niños, puede ser la única manifestación de la enfermedad. La prevalencia del BIE es muy elevada, aproximadamente el 10 al 23 % de los jóvenes y 70-80% de los asmáticos^{92, 93}.

Desde el punto de vista clínico, el BIE se manifiesta con síntomas de broncoespasmo que aparecen característicamente a los 5-10 minutos de haber completado el ejercicio (raramente durante el mismo). Los pacientes experimentan síntomas típicos de asma o tos molesta que se resuelve espontáneamente a los 30-45 minutos de su inicio. Tras un episodio se ha descrito un periodo refractario que empieza 15 minutos tras la crisis y finaliza 4 horas después. Algunas de estas formas de ejercicio como el correr son desencadenantes más potentes⁹⁴.

Los factores de riesgo y condicionantes favorecedores del BIE conocidos son: atopia, ambiente de entrenamiento (los espacios cerrados, frío, sequedad ambiental y contaminación), tipo de especialidad practicada (deportes de invierno) e infecciones respiratorias⁹⁵. El BIE puede ocurrir en cualquier situación climatológica pero es más común cuando se respira aire seco y frío.

En pacientes con BIE se ha descrito una crisis tardía que ocurre entre las 3 horas (30%) y las 10 horas de acabar el periodo refractario. Estas crisis son más leves que las inmediatas y son independientes de la gravedad del asma y del grado de hiperreactividad bronquial que tenga el paciente.

El diagnóstico del BIE se basa fundamentalmente en una clínica sugestiva y una prueba que objetive la broncoconstricción durante el ejercicio. Esta prueba puede ser una prueba de esfuerzo o de hiperventilación isocápnica con aire frío y seco.

La prueba de esfuerzo es positiva en un 70% de los casos (40-90%)^{96, 97} y puede realizarse tanto en un laboratorio de pruebas de esfuerzo o como mediante un test de carrera libre suficientemente intenso como para incrementar la frecuencia cardíaca hasta el 80% de su valor máximo durante 4-6 minutos.

Alternativamente, el paciente puede simplemente llevar a cabo la tarea que le desencadena los síntomas y evaluar los cambios funcionales que ocurren. Un descenso del 15% en el PEF o el FEV₁ con respecto a la determinación antes del ejercicio es compatible con BIE. Las determinaciones se realizarán cada 5 minutos tras la finalización del ejercicio hasta completar 30 minutos.

La hiperventilación isocápnica con aire frío y seco es una alternativa al test de esfuerzo, que se realiza sin necesidad de producir la carga sobre el sistema cardiovascular del test de esfuerzo y que está disponible en centros especializados^{98, 99}.

El tratamiento se basa en medidas preventivas no farmacológicas, tratamiento farmacológico previo al ejercicio y tratamiento farmacológico durante la crisis. Las medidas preventivas no farmacológicas están resumidas en la tabla 27¹⁰⁰. Respecto al tratamiento farmacológico previo al ejercicio¹⁰¹ los β_2 agonistas han demostrado una eficacia del 80-90%¹⁰². Son utilizados los de acción corta: salbutamol, terbutalina, y de acción prolongada formoterol, salmeterol. Los ALT consiguen una protección (47%) con gran variabilidad en la respuesta¹⁰³. Finalmente, el tratamiento farmacológico durante los síntomas se realiza con β_2 agonistas de acción corta.

Tabla 27. Medidas preventivas no farmacológicas para el broncoespasmo inducido por el ejercicio.

- Calentamiento muscular intenso (70-80% de la frecuencia cardíaca máxima) y de una duración adecuada (>10 min).
- Inicio de la actividad en menos de una hora tras el calentamiento muscular (mejor 30 min).
- Ideal ambiente caliente y húmedo en el calentamiento.
- Vigilar antiinflamatorios no esteroideos y eliminar siempre que sea posible.
- Control medioambiental (alérgenos, polución).
- Inspirar por la nariz.
- Evitar actividad física en situaciones climatológicas propicias para una crisis.
- Mascarilla nasobucal.
- Propiciar deportes de trabajo no muy intenso o larga duración.

Puntos clave del broncoespasmo inducido por ejercicio

- Broncoespasmo inducido por ejercicio es un episodio que aparece asociado a la realización de un ejercicio y que se produce por una pérdida de calor o agua del pulmón como consecuencia de la hiperventilación con un aire que es más frío y seco que el del árbol bronquial.
- La prevalencia del BIE es muy elevada, aproximadamente el 10 al 23 % de los jóvenes y 70-80% de los asmáticos.
- Desde el punto de vista clínico aparece característicamente a los 5-10 minutos de haber completado el ejercicio y tiene un periodo refractario que empieza 15 minutos tras la crisis y finaliza 4 horas después.
- El diagnóstico del BIE se basa fundamentalmente en una clínica sugestiva y una prueba que objetive la broncoconstricción durante el ejercicio.
- El tratamiento se basa en medidas preventivas no farmacológicas, tratamiento farmacológico previo al ejercicio y durante la crisis.

Asma y embarazo

El asma es una enfermedad que padecen alrededor del 8% de las embarazadas⁹¹. Los cambios en la gravedad del asma durante el embarazo son muy variables. Se estima que puede haber una mejoría en la tercera parte, que otro tercio puede empeorar y que el resto permanecería estable¹⁰⁴. Mantener un adecuado control de asma durante el embarazo es importante para la salud y el bienestar de la madre y el niño, ya que un mal control del asma conlleva a un aumento de la morbi-mortalidad materna y fetal. Es más seguro para la mujer embarazada con asma realizar el tratamiento farmacológico que tener síntomas de asma y exacerbaciones^{105,106,107}. La hipoxemia es el principal factor de riesgo para el feto con unas repercusiones importantes como: abortos espontáneos, malformaciones congénitas, parto pre-término, retraso de crecimiento intrauterino y fundamentalmente bajo peso del recién nacido¹⁰⁸.

El tratamiento del asma en una paciente embarazada tanto en situación estable como durante las crisis no difiere del tratamiento habitual del asma, utilizándose los mismos fármacos ante el mismo estadio de

Tabla 28. Clasificación de la medicación asmática habitual por el riesgo durante el embarazo según la FDA y según la categoría de riesgo TERIS.

Medicación	Categoría de riesgo	Magnitud riesgo teratogénico	Cantidad de datos
β_2 agonistas de acción corta			
• Albuterol	C	Indeterminado	Limitado
Corticoides inhalados			
• Beclometasona	C	No probable	Limitado a moderado
• Budesónida	B	No probable	Limitado a moderado
• Fluticasona	C	No disponible	No disponible
• Mometasona	C	Indeterminado	Limitado
• Triamcinolona	C	Indeterminado	Limitado
β_2 agonistas de acción prolongada			
• Formoterol	C	No disponible	No disponible
• Salmeterol	C	Indeterminado	Muy limitado
Combinación β_2 agonista/corticoide			
• Salmeterol/fluticasona	C	No disponible	No disponible
• Formoterol/budesónida	C	No disponible	No disponible
Antagonistas receptores leucotrienos			
• Montelukast	B	Mínimo	Muy limitado
• Zafirlukast	B	Indeterminado	Muy limitado
Otros			
• Corticoides orales	C	No disponible	No disponible
• Cromonas	B	No probable	Moderado a bueno
• Teofilina	C	Ninguno	Moderado a bueno

A: No hay riesgo según estudio controlados en ningún trimestre del embarazo. B: No hay evidencia de riesgo en humanos, pero sí los ha habido en algunos animales. La posibilidad de riesgo es remota. C: No se puede descartar el riesgo por falta de estudios; no hay datos. D: Hay estudios que han demostrado riesgo, pero en su uso se deberá evaluar los beneficios frente a estos posibles riesgos. X: Contraindicado durante el embarazo.

gravedad o grado de control, tanto para el tratamiento de mantenimiento como para las agudizaciones¹⁰⁹.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos clasifica los fármacos según su potencial efecto teratogénico en 5 grupos (A, B, C, D, X)¹¹⁰. La mayoría de los fármacos indicados en el tratamiento del asma pertenecen a las categorías B y C (tabla 28)¹¹⁰, por lo que se consideran seguros en el embarazo y pueden tomarlos las asmáticas gestantes¹¹¹. La budesónida es el único corticoide inhalado en la categoría B de la FDA y el recomendado por la guía NAEPP⁹¹. Las teofilinas y los corticoides orales, que son considerados de categoría C, pueden emplearse en el embarazo cuando tengan su indicación por el estadio del asma¹¹² (tabla 28).

En cuanto a los ALT el más estudiado es el montelukast que no aporta hasta ahora mayor incidencia de anomalías fetales¹¹³. Sin embargo, no existen estudios concluyentes, por lo que se podría mantener en asma de difícil control en los que se haya documentado su eficacia.

Puntos clave de asma y embarazo

- Mantener un adecuado control de asma durante el embarazo es importante para la salud y el bienestar de la madre y el niño, ya que un mal control del asma conlleva a un aumento de la morbi-mortalidad materna y fetal.
- El tratamiento del asma en una paciente embarazada, tanto en situación estable como agudizada, no difiere del tratamiento habitual del asma pudiendo utilizarse los mismos fármacos ante el mismo estadio de gravedad o grado de control.

Asma relacionada con el trabajo

Con el término de asma relacionada con el trabajo (ART) se identifican dos situaciones distintas. Por un lado, el asma preexistente o concurrente que se agrava por factores en el puesto de trabajo pero no está causada por la exposición a agentes nocivos en el mismo (asma agravada por el trabajo). Por otro lado, el asma ocupacional es el asma del adulto causada por la exposición en el puesto de trabajo. A su vez, dentro del asma ocupacional se distinguen dos tipos¹¹⁴: a) asma ocupacional alérgica, caracterizada por un periodo de latencia entre la primera exposición a un sensibilizante respiratorio en el puesto de trabajo y el desarrollo de síntomas y b) asma ocupacional inducida

por irritantes que aparece típicamente a las pocas horas de la exposición a altas concentraciones de gases, humos o vapores en el lugar de trabajo. También conocido como síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea.

Se calcula que el ART supone entre un 9 y un 15% de los casos de asma en adultos en edad laboral. Entre los factores de riesgo figuran: la exposición a agentes en el lugar de trabajo, atopia, predisposición genética, tabaquismo y la presencia de rinitis. La tabla 29 muestra las sustancias y profesiones de mayor riesgo para desarrollar un ART.

Debe considerarse la posibilidad de ART en todo adulto que comienza con síntomas asmáticos o su asma previa empeora durante la actividad laboral¹¹⁵. La historia clínica debe identificar cualquier relación temporal entre los síntomas asmáticos y la actividad laboral, registrándose información sobre las características de las exposiciones. Es preciso determinar la asociación del deterioro clínico y funcional con la exposición laboral. El siguiente paso en el proceso diagnóstico es demostrar que el paciente tiene obs-

Tabla 29. Principales agentes ocupacionales y la profesión y ocupación relacionada con dichos agentes.

Agentes	Ocupación
Epitelio y orina de pequeños mamíferos	Veterinarios, animalarios
Frutas, hortalizas, marisco	Manipuladores de alimentos y pescado
Enzimas, especias	Industria de los alimentos y farmacéutica
Ácaros de almacenamiento, hongos, harinas de cereales, harina de soja, granos de cereales y leguminosas	Granjeros, panaderos, fábrica de piensos
Flores ornamentales	Floristerías
Araña roja	Trabajadores invernaderos y frutales
Serrín de madera (Samba, cedro rojo...)	Carpinteros
Látex	Personal sanitario
Fármacos (espiramicina, β_2 lactámicos)	Industria farmacéutica
Isocianatos	Espuma de poliuretano, pinturas
Sales de persulfato	Peluqueras
Anhídricos ácidos	Industria del plástico, resinas epoxy

trucción bronquial reversible o hiperreactividad bronquial en relación a esta exposición laboral. El método más sencillo es el registro del PEF. Una variabilidad diurna superior al 20% durante los días de exposición, frente a los días de baja laboral o vacaciones, nos confirma el diagnóstico de ART con una elevada sensibilidad y especificidad¹¹⁶.

Las pruebas cutáneas y serológicas tienen una alta sensibilidad para detectar IgE específica y diagnosticar ART causada por la mayoría de los agentes de alto peso molecular. La prueba de provocación bronquial específica se considera la prueba de referencia para confirmar un asma ocupacional. Consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritativa. Está especialmente indicada en aquellos casos con sospecha de sensibilización, en los cuales la historia clínica y el estudio complementario no son concluyentes. Esta prueba está disponible en muy pocos centros en España.

Respecto al tratamiento, la primera medida a tomar es el cese de la exposición a la sustancia responsable¹¹⁵ siendo frecuente la necesidad de reubicación del puesto de trabajo o incluso el cambio de actividad laboral. Además, el paciente debe seguir el tratamiento convencional recomendado para el nivel de gravedad de su asma.

Puntos clave del asma relacionada con el trabajo

- Con el término de asma relacionada con el trabajo se identifican dos situaciones distintas: el asma agravada por la actividad laboral y el asma ocupacional causada por la exposición en el puesto de trabajo.
- El diagnóstico se basa en una clínica sugestiva y demostrar que el paciente tiene obstrucción bronquial reversible o hiperreactividad bronquial en relación a esta exposición laboral.
- La primera medida a tomar es el cese de la exposición a la sustancia responsable, siendo frecuente la necesidad de reubicación del puesto de trabajo o incluso el cambio de actividad laboral. Además, el paciente debe seguir el tratamiento convencional recomendado para el nivel de gravedad de su asma.

Otras enfermedades relacionadas

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una de las formas de afectación alérgica por *Aspergillus*. Está producido en la mayoría de los casos por *Aspergillus fumigatus*¹¹⁷.

Los criterios diagnósticos clásicos eran difíciles de cumplir y recientemente se han actualizado (tabla 30)^{118, 119}. Para su cribado y diagnóstico se recomienda realizar test cutáneos para *Aspergillus*. En caso de ser negativos, no hace falta continuar el estudio del resto de criterios diagnósticos. Se clasifica en 5 estadios: I agudo, II remisión, III exacerbación, IV asma cortico-dependiente y V fibrosis.

El tratamiento debe estar basado en dos medidas principales, la evitación del contacto con el hongo y el adecuado tratamiento del asma bronquial. Para el tratamiento específico de la ABPA en fases I y III se debe hacer con 0,5 mg/kg de prednisona durante 2 sema-

Tabla 30. Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

ABPA – bronquiectasias centrales
<ul style="list-style-type: none"> • Asma. • Bronquiectasias centrales. • Reacción cutánea inmediata positiva a <i>Aspergillus fumigatus</i>. • Elevación IgE total > 417 kU/l. • Elevación en suero de IgE o IgG específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i>.
ABPA – seropositivos
<ul style="list-style-type: none"> • Asma. • Reacción cutánea inmediata positiva a <i>A. fumigatus</i>. • Elevación IgE total > 417 kU/L. • Elevación en suero de IgE o IgG específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i>.
ABPA – pacientes con fibrosis quística
<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro agudo o subagudo. • Elevación IgE total > 500 kU/l. • Reacción cutánea inmediata positiva a <i>Aspergillus fumigatus</i> o elevación en suero de IgE específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i>. • Uno de los dos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Precipitinas contra <i>Aspergillus fumigatus</i> o elevación en suero de IgG específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i>. - Anormalidad radiológica que no responda a tratamiento estándar.

nas, seguido de dosis a días alternos durante 6-8 semanas para finalmente ir descendiendo paulatinamente la dosis. La enfermedad se debe monitorizar con los niveles de IgE totales. Los pacientes en fase IV suelen requerir entre 10-40 mg prednisona a días alternos de manera mantenida. En fase V precisan tratamiento diario con corticoides. No está claro el papel del itraconazol y voriconazol en el tratamiento de la ABPA aunque algunos autores los recomiendan.

Disfunción de cuerdas vocales

La disfunción de cuerdas vocales es una alteración consistente en el cierre de las cuerdas vocales durante el ciclo respiratorio, lo que produce una clínica similar a la obstrucción bronquial¹²⁰. La disfunción de cuerdas puede coexistir con asma o imitarla y un diagnóstico incorrecto lleva a un uso inadecuado de esteroides sistémicos, frecuente gasto de recursos con ingresos hospitalarios innecesarios e incluso intubaciones y traqueostomías. En la espirometría se aprecia una disminución de la rama inspiratoria de la curva flujo-volumen durante los momentos de crisis. Sin embargo, el diagnóstico se realiza mediante visualización directa por laringoscopia durante un ataque agudo. El tratamiento se basa en educación del paciente, logopedia y tratamiento psicológico.

Bronquitis eosinofílica

La inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial es un hecho característico, aunque no exclusivo, del asma. La bronquitis eosinofílica, es un cuadro clínico similar al asma, aunque con ausencia de hiperreactividad bronquial y una cifra de eosinófilos superior al 3% en el esputo (tabla 31)¹²¹.

Tabla 31. Características clínicas de bronquitis eosinofílica.

- Tos crónica productiva o no.
- Eosinofilia en esputo (> 3%).
- Espirometría normal con prueba broncodilatadora negativa.
- Ausencia de variabilidad del PEF (< 20%).
- Ausencia de hiperrespuesta bronquial (test metacolina o histamina, negativo).
- No mejoría con broncodilatadores.
- Mejoría con corticoides inhalados (budesónida 800 µg/día o equivalente).

PEF: flujo pico o flujo máximo conseguido durante la espiración forzada.

Es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de la tos crónica y asma ocupacional. Característicamente la tos no responde al tratamiento con broncodilatadores inhalados y sí lo hace a los corticoides inhalados a dosis media¹²².

Angetis alérgica granulomatosa (síndrome de Churg-Strauss).

El síndrome de Churg-Strauss es un proceso de naturaleza alérgica que afecta predominantemente a varones (relación 1,5: 1) en la cuarta década de la vida con antecedentes de atopia, rinitis y sinusitis recidivante, siendo el asma el elemento cardinal y eosinofilia periférica. Se han descrito algunos casos que podrían estar relacionados con el tratamiento con ALT, aunque esta asociación es controvertida⁴³.

Los criterios considerados diagnósticos por el American College of Rheumatology son los siguientes: asma, eosinofilia periférica ($> 1,5 \times 10^9 / l$ ó $> 10\%$), historia de alergia, mono o polineuropatía, infiltrados pulmonares evanescentes, anormalidades en los senos paranasales y hallazgos anatomopatológicos típicos (biopsia de vasos con eosinófilos extravasculares). La existencia de 4 o más de estos hallazgos diagnostica la enfermedad con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99,2%.

Se recomienda tratamiento con 0,5-1,5 mg/kg de prednisona 6-12 semanas y ciclofosfamida (0,6 g/m²/mes o 2-4 mg/kg si el paciente tolera vía oral) o metotrexato, en el caso de afectación sistémica inicial, para inducir remisión con posterior reducción de dosis según evolución¹²³.

Seguimiento del paciente. Coordinación

La atención del paciente asmático es una responsabilidad compartida de todos los profesionales sanitarios que intervienen en su cuidado. Al ser el asma una enfermedad variable, estos pacientes deben ser evaluados con cierta periodicidad para asegurar el control adecuado de la enfermedad y ajustar la medicación a la gravedad de la enfermedad. Por tanto, el número de revisiones debe ser marcado de forma individual. Según el proceso asistencial integrado de Andalucía, estas visitas pueden ser cada 3 meses en los pacientes que estén en tratamiento farmacológico con medicación de base. Una vez que se consiga estar sin medicación se deberá revisar al menos una vez al año incluyendo en esa revisión una espirometría con PBD. En cada visita hay que realizar también tareas de reeducación del paciente, reforzando sobre todo el plan de automanejo y revisando el cumplimiento terapéutico, la adecuada técnica inhalatoria y la puesta en marcha

de medidas de evitación de desencadenantes, con refuerzo especial del consejo antitabaco.

Puntos clave de seguimiento del paciente y coordinación

- La atención del paciente asmático es una responsabilidad compartida de todos los profesionales sanitarios que intervienen en su cuidado.
- Al ser el asma una enfermedad variable, el número de revisiones debe ser marcado de forma individual.
- Se recomienda que estas visitas sean cada 3 meses en los pacientes que estén en tratamiento farmacológico con medicación de base y al menos una vez al año una vez que se consiga estar sin medicación.
- Estas visitas deben incluir una valoración funcional con espirometría y PBD.

SIGLAS EMPLEADAS

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

ACD: asma de control difícil.

ALT: antagonistas de los receptores de cisteinil-leucotrienos.

ART asma relacionada con el trabajo.

ARV: asma de riesgo vital.

BIE: broncoespasmo inducido por ejercicio.

ECRHS: European Community Respiratory Health Survey.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FDA: Food and Drug Administration.

FEV₁: volumen forzado espirado en el primer segundo.

FVC: capacidad vital forzada.

GCI: glucocorticoides inhalados.

GINA: Iniciativa global para el asma.

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

PBD: Prueba broncodilatadora.

PEF: Flujo espiratorio máximo.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2008: <http://www.ginasthma.com>
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16(5): 802-7.
3. Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, Antó JM. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(5): 223-8
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5): 469-78.
5. Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999; 112(5): 171-5.
6. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7(5): 954-60.
7. Rodríguez Portal JA, Alvarez Gutiérrez FJ, Segado Soriano A, Soto Campos G, Capote Gil F, Castillo Gómez J. Análisis de la prevalencia de sintomatología respiratoria en la población general. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(4): 162-8.
8. López-Campos JL, Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E. Temporal trends in asthma mortality over 30 years. *J Asthma* 2008; 45(7): 611-4.
9. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006; 130(1 Suppl): 4S-12S.
10. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, Llauger MA, 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). *Arch Bronconeumol* 2003; 39(Supl 5): 1-42.
11. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1749-65.
12. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6 Pt 1): 763-9.
13. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight

- or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1344-9.
14. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319(7213): 815-9.
 15. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53(3): 204-12.
 16. García-Marcos L, Guillén JJ, Dinwiddie R, Guillén A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO₂) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 96-100.
 17. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354(9178): 541-5.
 18. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121(4): 1051-7.
 19. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; 273(4): 313-9.
 20. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113(2): 272-7.
 21. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 225-44.
 22. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 5-40.
 23. Grupo de Trabajo de la SEPAR, para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25(4): 132-142.
 24. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989; 298(6680): 1068-70.
 25. Parameswaran K, Belda J, Sears MR. Use of peak flow variability and methacholine responsiveness in predicting changes from pre-test diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1358-62.
 26. Valencia Rodríguez A, Casan Clarà P, Perpiñá Tordera M, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1998; 34(1): 36-44.
 27. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 309-29.
 28. Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993; 104(1): 149-54.
 29. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63(Suppl 4): iv1-121.
 30. Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J* 1995; 8(4): 559-65.
 31. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 473-8.
 32. Maldonado Pérez JA, Álvarez Gutiérrez FJ, Entrenas Costa LM, Ignacio García JM, Pereira Vega A, Sánchez Rodríguez I. Inmunoterapia y asma. *Neumosur* 2006; 18 (4): 212-224.
 33. Merrett T. Quantification of IgE both as total immunoglobulin and as allergen-specific antibody. In: Kay A, ed. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science, 1997; 1012-34.
 34. Entrenas Costa LM. Tratamiento del asma estable. *Neumosur* 2004; 16(4): 266-272.
 35. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szeffler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32(3): 545-54.
 36. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 59-65.

37. 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(4): 902-7.
38. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD001187.
39. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 353-9.
40. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178(5): 223-5.
41. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, Rickard KA. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1123-9.
42. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, Zhang J, Reiss TF. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1862-8.
43. Beasley R, Bibby S, Weatherall M. Leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: culprit or innocent bystander? *Thorax* 2008; 63(10): 847-9.
44. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, Aubier M, Schwabe G, Bengtsson T; RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22(5): 787-94.
45. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1): 15-26.
46. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 904-12.
47. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006; 100(11): 1907-17.
48. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002160.
49. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(5 Pt 1): 688-700.
50. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD003269.
51. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 2006; 533(1-3): 36-9.
52. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008; 102(1): 50-6.
53. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001186.
54. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (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(8): 943-8.
55. Entrenas Costa LM. Asma. Tratamiento basal. Asma de control difícil. En: Soto Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon, 2006;321-38.
56. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997; 35(1): 1-4.
57. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364(9444): 1505-12.
58. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361(9363): 1071-6.
59. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD002738.
60. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 197-206.
61. 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(7246): 1368-73.
62. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single

- inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 245-51.
63. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129(2): 246-56.
 64. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 1): 531-8.
 65. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereá H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C; CASIO-PEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58(3): 204-10.
 66. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, Tsuda M, Matsumoto K, Kanaya A, Moriwaki A, Aizawa H, Yoshida M, Nakanishi Y. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. *Respiration* 2007; 74(6): 611-6.
 67. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008; 31(6): 1379-80.
 68. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, Wise RA. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007; 356(20): 2027-39.
 69. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7399): 1115.
 70. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004; 9(4): 528-34.
 71. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24(5): 758-64.
 72. Castillo Vizueté JA, Mullol Miret J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol* 2008; 44(11): 597-603.
 73. 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.
 74. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003570.
 75. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, Hannaway PJ, Hirsch SR, Schwartz HJ, Filley WV, Fink JN. 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.
 76. Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5): 327-34.
 77. Mladina R, Clement P, Lopatin A, Mann W, Passali D. International Consensus on Nasal Polyposis 2002-2004. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(6): 519-21.
 78. Martín Olmedo PJ, Corral Aliseda VA, García Martí E, Guillen Rodríguez M, Madueño Caro AJ, Schwartz Calero P, Solís de Dios M. El asma en atención primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Granada: SAMFYC, 2001.
 79. ALERTA. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática. Barcelona: Ed. Mayo, 2008.
 80. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD000052.
 81. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000195.
 82. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, Rowe BH. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005; 128(1): 337-44.
 83. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, Rowe BH. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003898.
 84. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001740.
 85. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006; 130(5): 1301-11.
 86. López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Alvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, Martínez-Moragón E, Pereira-Vega A, Plaza-Moral V, Rodríguez-Trigo G, Villa-Asensi JR; Area de Asma-SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9): 513-23.
 87. Reddy RC. Severe asthma: approach and management. *Postgrad Med J* 2008; 84(989): 115-20.
 88. Plaza Moral V. Asma de riesgo vital. Causas y fenotipos. En: Plaza V, Rodrigo GJ. Asma aguda. Madrid: Ergon, 2007; 227-39.

89. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol* 2004; 40(1): 24-33.
90. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(1): 13-23.
91. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda: NHLBI Health Information Center, 2007.
92. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64(10): 1452-6.
93. Busquets RM, Antó JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9(10): 2094-8.
94. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27(2): 53-77.
95. Heir T, Aanestad G, Carlsen KH, Larsen S. Respiratory tract infection and bronchial responsiveness in elite athletes and sedentary control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5(2): 94-9.
96. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993; 87(5): 331-44.
97. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19): 1362-7.
98. Menkes HA. Airways reactivity and the need for a simple test. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(4): 619-20.
99. Kivity S, Souhrada JF. A new diagnostic test to assess airway reactivity in asthmatics. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981; 17(2): 243-54.
100. Drobnic F. La información desinformada: el asma en los deportistas de elite. De Maimonides a los Juegos Olímpicos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(9): 363-5.
101. Anderson SD. Drugs and the control of exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1993; 6(8): 1090-2.
102. Anderson SD, Rodwell LT, Du Toit J, Young IH. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. *Chest* 1991; 100(5): 1254-60.
103. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339(3): 147-52.
104. Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(5): 463-6.
105. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Saunders B, Porreco R, Sperling W, Kagnoff M, 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.
106. 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.
107. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 301-6.
108. Clifton VL, Giles WB, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PA, Kessell CG, Gibson PG. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 546-53.
109. 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): 34-46.
110. Yawn B, Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20(3): 289-98.
111. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334(7593): 582-5.
112. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56(5): 335-40.
113. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, Chambers CD; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 618-25.
114. Orriols Martínez R, Abu Shams K, Alday Figueroa E, Cruz Carmona MJ, Galdiz Iturri JB, Isidro Montes I, Muñoz Gall X, Quirce Gancedo S, Sastre Domínguez J; Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(9): 457-74.
115. Beach J, Rowe BH, Blitz S, Crumley E, Hooton N, Russell K, Spooner C, Klassen T. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 129. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0023.) AHRQ Publication No. 06-E003-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2005.
116. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(3): 280-305.

117. Virnig C, Bush RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(1): 67-71.
118. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5): 685-92.
119. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G; Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3): S225-64.
120. Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(1): 8-13.
121. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 406-10.
122. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57(2): 178-82.
123. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007; 298 (6): 655-69.
124. Martínez-Moragón E, Serra-Batles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terres C, Pellicer C y por el Grupo de Investigadores del Estudio Asmacost. *Arch Bronconeumol*, 2009; 45(10): 481-6.