Guía Española para el Manejo del Asma

GRUPO DE RESPIRATORIO DE ATENCIÓN PRIMARIA (GRAP)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA RURAL Y GENERALISTA (SEMERGEN)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA (SENP)

ASSOCIACIÓ ASMATOLÒGICA CATALANA (AAC)

Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)

Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)

GRUPO DE RESPIRATORIO
DE ATENCIÓN PRIMARIA
(GRAP)

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE MEDICINA RURAL
Y GENERALISTA
(SEMERGEN)

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUMOLOGÍA
Y CIRUGÍA TORÁCICA
(SEPAR)

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA
(SENP)

ASSOCIACIÓ
ASMATOLÒGICA
CATALANA
(AAC)

PARTICIPANTES

ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, Francisco Javier
Neumología. Coordinador Zona Sur y redactor. Hospital Virgen del Rocío y Centro de Especialidades Fleming. Sevilla.

ANTÓ BOQUE, Josep María
Epidemiología. Redactor. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

CABRERA NAVARRO, Pedro
Neumología. Redactor. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

CARRASCO CARRASCO, Eduardo
Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud Abarán. Murcia.

CASAN CLARÀ, Pere
Neumología. Coordinador de Neumología y redactor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

COBOS BARROSO, Nicolás
Neumología Pediátrica. Coordinador de Pediatría y redactor. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

De DIEGO DAMIA, Alfredo
Neumología. Redactor. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

DROBNIC MARTÍNEZ, Franchek
Medicina de la Actividad Física y el Deporte. Redactor. Centre d'Alt Rendiment (CAR). Barcelona.

DUCE GRACIA, Fernando
Neumología y Alergología. Redactor. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS GARDE, María José
Neumología. Redactora. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

GARCÍA-MARCOS ÁLVAREZ, Luis
Neumología Pediátrica. Redactor. Área de Pediatría. Universidad de Murcia.

GINER DONAIRE, Jordi
Diplomado de Enfermería. Redactor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

GONZÁLEZ CORREALES, Ramón
Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud Piedrabuena. Ciudad Real.

GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA, Eduardo
Neumología Pediátrica. Redactor. Hospital Donostia. San Sebastián.

HERNÁNDEZ HUET, Enric
Medicina de Familia (GRAP). Redactor. Equip Atenció Primària Granollers 2 Nord. Barcelona.

HERNÁNDEZ ÚRCULO, José
Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor. Centro de Salud La Vega-Zapatón. Torrelavega (Cantabria).

HIDALGO REQUENA, Antonio
Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor. Centro Salud Lucena. Córdoba.

LLAUGER ROSSELLÓ, María Antonia
Medicina de Familia (GRAP). Coordinadora GRAP y redactora. Equip Atenció Primària Encants (CAP Maragall). Barcelona.

LÓPEZ VIÑA, Antolín
Neumología. Coordinador Zona Centro y redactor. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

MALDONADO PÉREZ, José Antonio
Neumología. Redactor. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

MARTÍN OLMEDO, Pablo
Medicina de Familia (GRAP). Redactor. Centro de Salud Casa de Mar. Cádiz.

MARTÍNEZ GONZÁLEZ, Agustín
Medicina de Familia (GRAP). Redactor. Centro de Salud La Paz. Bizkaia.

MAYAYO ULIBARRI, María Luisa
Diplomada de Enfermería. Redactora. Unidad de Tabaquismo. Instituto Salud Pública Comunidad de Madrid. Madrid.

PÉREZ FRÍAS, Francisco Javier
Neumología Pediátrica. Redactor. Hospital Materno Infantil. Málaga.

PERPIÑÁ TORDERA, Miguel
Neumología. Revisor externo.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

PICADO VALLES, César
Neumología. Revisor externo.
Hospital Clínic. Barcelona.

PLAZA MORAL, Vicente
Neumología. Coordinador General y redactor.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio
Atención Primaria (SEMERGEN) y Neumología.
Coordinador SEMERGEN y redactor.
Centro de Salud Lucena. Córdoba.

ROMÁN RODRÍGUEZ, Miguel
Medicina de Familia (GRAP). Redactor.
Centro de Salud Son Pisà. Palma de Mallorca.

SANCHIS ALDÁS, Joaquín
Neumología. Revisor externo.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

VEREA HERNANDO, Héctor
Neumología. Redactor.
Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

VILLA ASENSI, José Ramón
Neumología Pediátrica. Redactor.
Hospital del Niño Jesús. Madrid.

NOGALES SORIANO, Raquel
Secretaría técnica. Barcelona.

COMITÉ EJECUTIVO GEMA

PLAZA MORAL, Vicente
Coordinador General.

ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, Francisco Javier
Coordinador Zona Sur.

CASAN CLARÀ, Pere
Coordinador Neumología.

COBOS BARROSO, Nicolás
Coordinador Neumología Pediátrica.

LÓPEZ VIÑA, Antolín
Coordinador Zona Centro.

LLAUGER ROSSELLÓ, María Antonia
Coordinadora Medicina de Familia - GRAP.

QUINTANO JIMÉNEZ, José Antonio
Coordinador Atención Primaria - SEMERGEN.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y ASOCIACIONES PARTICIPANTES

Associació Asmatològica Catalana (AAC).

Grupo de Respiratorio de Atención Primaria (GRAP).

Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN).

Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP).

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

ÍNDICE

Prólogo ---------- IX

Listado de acrónimos ---------- X

1. **Definición** ---------- 1

2. **Epidemiología** ---------- 1
   2.1 Prevalencia
      2.1.1 En el adulto
      2.1.2 En el niño
   2.2 Mortalidad
   2.3 Impacto socioeconómico
   2.4 Historia natural

3. **Factores de riesgo** ---------- 3
   3.1 Genética
   3.2 Factores ambientales
      3.2.1 Alergenos
      3.2.2 La hipótesis de la higiene
      3.2.3 Factores nutricionales
      3.2.4 Factores neonatales
      3.2.5 Tabaco y contaminación
   3.3 Factores desencadenantes
      3.3.1 Directos
      3.3.2 Indirectos

4. **Patogenia** ---------- 4
   4.1 Células y mediadores
      4.1.1 Células dendríticas
      4.1.2 Mastocitos
      4.1.3 Linfocitos
      4.1.4 Eosinófilos
      4.1.5 Otras células inflamatorias
      4.1.6 Células estructurales de la pared bronquial
   4.2 Inflamación
      4.2.1 Epitelio bronquial
      4.2.2 Membrana basal
      4.2.3 Capilares sanguíneos
      4.2.4 Glándulas mucosas
      4.2.5 Músculo liso
      4.2.6 Fibroblastos
      4.2.7 Matriz conjuntiva extracelular
      4.2.8 Adventicia bronquial
   4.3 Fisiopatología
      4.3.1 Hiperrespuesta bronquial
      4.3.2 Obstrucción bronquial

5. **Diagnóstico** ---------- 8
   5.1 Clínica
   5.2 Función pulmonar
      5.2.1 En el adulto
      5.2.2 En el niño
   5.3 Alergia.
   5.4 Marcadores de la inflamación

6. **Clasificación clínica** ---------- 12
   6.1 En el adulto
   6.2 En el niño

7. **Tratamiento de la crisis de asma** -------- 13
   7.1 En el adulto
      7.1.1 Atención en el domicilio del paciente
      7.1.2 Atención en consultas extrahospitalarias
      7.1.3 Atención en el servicio de urgencias hospitalarias
   7.2 En el niño
      7.2.1 Valoración de la crisis
      7.2.2 Tratamiento
   7.3 Criterios de alta hospitalaria

8. **Tratamiento farmacológico de mantenimiento** ---------- 17
   8.1 Objetivos y criterios de control
   8.2 En el adulto
      8.2.1 Asma intermitente
      8.2.2 Asma persistente leve
      8.2.3 Asma persistente moderada
      8.2.4 Asma persistente grave
      8.2.5 Reducción-mantenimiento de la terapia controladora
   8.3 En el niño.
      8.3.1 Asma episódica infrecuente
      8.3.2 Asma episódica frecuente
      8.3.3 Asma persistente moderada
      8.3.4 Asma persistente grave
   8.4 Inhaladores y nebulizadores.
   8.5 Inmunoterapia

9. **Tratamiento no farmacológico** ---------- 22
   9.1 Medidas de evitación a la exposición de alergenos
      9.1.1 Ácaros
      9.1.2 Hongos
      9.1.3 Alergenos animales

9.1.4 Cucarachas
9.1.5 Pólenes
9.2 Deshabituación tabáquica
9.3 Evitación de fármacos desencadenantes.
9.3.1 Ácido acetilsalicílico y otros antinflamatorios no esteroideos (AINE)
9.3.2 Betabloqueadores
9.3.3 Otros fármacos

10. Otros tratamientos ----------24
10.1 Vacuna antigripal y antineumocócica
10.1.1 Vacuna antigripal
10.1.2 Vacuna antineumocócica
10.2 Homeopatía y medicina alternativa
10.2.1 Homeopatía
10.2.2 Acupuntura
10.2.3 Otras

11. Educación del paciente con asma --------24
11.1 Objetivos y requisitos mínimos
11.2 Programa/contenido
11.2.1 Requisitos para mejorar la comunicación con los pacientes
11.2.2 Requisitos básicos para dar información sobre el asma e instrucción sobre las habilidades necesarias para seguir el tratamiento
11.3 Planes de autocontrol

12. Consideraciones especiales ----------26
12.1 Rinitis y poliposis asociadas al asma
12.2 Respuesta asmática al ejercicio
12.2.1 Diagnóstico
12.2.2 Prevención y tratamiento
12.3 Asma de difícil control
12.3.1 Anatomía patológica
12.3.2 Tipos
12.3.3 Diagnóstico
12.3.4 Tratamiento
12.4 Asma e intolerancia a antinflamatorios no esteroideos
12.4.1 Clínica
12.4.2 Diagnóstico
12.4.3 Tratamiento
12.5 Asma ocupacional
12.5.1 Asma ocupacional sin periodo de latencia
12.5.2 Asma ocupacional con periodo de latencia
12.6 Asma de riesgo vital
12.6.1 Causas
12.6.2 Pronóstico
12.7 Asma y embarazo
12.7.1 Efectos del embarazo sobre el asma.
12.7.2 Efectos del asma sobre el embarazo.
12.7.3 Tratamiento del asma durante el embarazo
12.8 Enfermedad por reflujo gastroesofágico
12.8.1 Mecanismos.
12.8.2 Diagnóstico
12.8.3 Tratamiento
12.9 Eosinofilias pulmonares
12.9.1 Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABRA)
12.9.2 Síndrome de Churg-Strauss (SCS)
12.10 Disfunción de cuerdas vocales
12.10.1 Prevalencia
12.10.2 Patogenia-clínica
12.10.3 Diagnóstico
12.10.4 Tratamiento
12.11 Bronquitis eosinofílica

13. Consideraciones generales ----------34
13.1 Cronograma de visitas recomendadas
13.2 Coordinación entre especialidades médicas

14. Recomendaciones de los pacientes dirigidas al personal sanitario ----------35

Bibliografía ----------36

PRÓLOGO

Los cambios experimentados en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad asmática en los últimos años obligaban a actualizar las anteriores guías y consensos. En ocasiones se ha criticado la excesiva profusión de guías, que luego, por otro lado, tienen escasa repercusión en la práctica clínica de la mayoría de los facultativos. También se ha cuestionado la necesidad de editar guías de ámbito local, cuando periódicamente se elaboran guías de gran repercusión mundial (*Global Initiative for Asthma,* GINA), o de obligada referencia por su impecable ejecución y contenidos (*British guideline on the management of asthma*). No obstante, y pese a dichas críticas, la opinión mayoritaria es favorable a su creación, pues las guías han ayudado a universalizar términos y conceptos, y constituyen documentos básicos para la docencia en asma, que engloban recomendaciones de buena práctica clínica y son de obligada referencia. Por otro lado, la misma GINA aconseja editar guías locales que recojan las necesidades asistenciales, terapéuticas y de recursos de cada cultura, y que la ciencia ha avalado mediante la evidencia disponible. Con tal ánimo, el *objetivo* de esta nueva guía fue elaborar un documento realizado por expertos en el tema y que incluyese los cambios acaecidos en los últimos años.

Para la elaboración de la presente guía, liderada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se buscó sin embargo el apoyo entre todas las personas involucradas en su manejo en nuestro país, por lo que se invitó a un gran número de sociedades y personas a colaborar en ella. En su redacción han intervenido, además de reconocidos neumólogos en dicha área, otros médicos como los de atención primaria, pediatras e incluso, puntualmente, algunos especialistas también implicados, como epidemiólogos, alergólogos o médicos de actividad física y del deporte, además de diplomados de enfermería, y de contar con la supervisión de los propios pacientes. De forma oficial han participado la SEPAR, la SENP (Sociedad Española de Neumología Pediátrica), la SEMERGEN (Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista), el GRAP (Grupo de Respiratorio de Atención Primaria) y la AAC (Associació Asmatològica Catalana).

Dado que el conocimiento científico es universal y público, es lógico que la mayoría de las guías resulten parecidas. Sin embargo, ésta, al ser de ámbito local, no sólo se ha adecuado a nuestra realidad asistencial, de recursos y farmacopea, como antes se comentó, sino que deliberadamente se han buscado y citado los datos publicados referentes a nuestro país, tanto epidemiológicos como clínicos. Por lo tanto, el documento resultante no es una simple versión de la GINA en castellano, sino que aporta algunos contenidos y características diferentes. Respecto a su *diseño*, se ha pretendido que su redacción fuese escueta y clara; al estar dirigida fundamentalmente al médico asistencial, se han incluido el mayor número posible de tablas y algoritmos; y se han utilizado los niveles de evidencia que suelen emplearse. En esta ocasión, se optó por incluir de forma breve una amplia muestra de todo el conocimiento de la enfermedad, abarcando aspectos anatomopatológicos, epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y educacionales. Tal vez cabría destacar, por su originalidad, la idea de englobar en un solo documento diversos algoritmos y recomendaciones terapéuticos, hasta ahora dispersos en otras tantas guías.

Consideramos que el texto, elaborado de forma interdisciplinaria, servirá como herramienta de consulta práctica tanto para el médico generalista como para el pediatra o el neumólogo. Por todo ello, esta guía pretende erigirse en el documento de referencia español para el correcto manejo de la enfermedad asmática. De ahí su nombre: GEMA (GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA). ●

Dr. Vicente Plaza *(coordinador)*
en representación de los redactores

LISTADO DE ACRÓNIMOS

AA-β_2	Agonista adrenérgico-beta
AA-β_2-AC	Agonista adrenérgico-beta de corta duración
AA-β_2-AL	Agonista adrenérgico-beta de larga duración
AAC	Associació Asmatològica Catalana
ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
ADC	Asma de difícil control
AGA	Agudización grave de asma
AINE	Antinflamatorio no esteroideo
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos
AO	Asma ocupacional
ARLT	Antagonista de los receptores de los leucotrienos
ARV	Asma de riesgo vital
BE	Bronquitis eosinofílica
COX	Cicloxigenasa
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
ECRHS	Estudio europeo de salud respiratoria
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
i.v.	Vía intravenosa
$FEF_{25-75\%}$	Flujo espiratorio forzado en el intervalo entre el 25 y el 75% de la curva
FEV_1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FiO_2	Fracción inspiratoria de oxígeno
FVC	Capacidad vital forzada
GC	Glucocorticoides
GCI	Glucocorticoides inhalados
GEMA	Guía española para el manejo del asma
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos
GRAP	Grupo de Respiratorio de Atención Primaria
HRB	Hiperrespuesta bronquial
IECA	Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IP	Inhalador presurizado
ISAAC	International Study of Asthma and Allergy in Childhood
NO	Óxido nítrico
PBD	Prueba broncodilatadora
PEF	Flujo espiratorio máximo
RADS	Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas
RAE	Respuesta asmática al ejercicio
RANTES	Quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por linfocitos T
RGE	Reflujo gastroesofágico
$SatO_2$	Saturación de oxihemoglobina (porcentaje)
SCS	Síndrome de Churg-Strauss
SEMERGEN	Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
TAC	Tomografía axial computarizada
TLC	Capacidad pulmonar total
TNF	Factor de necrosis tumoral
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátrica
VI	Valor inicial
v.o.	Vía oral
VP	Valor predictivo
VRS	Virus respiratorio sincitial

1. DEFINICIÓN

No existe una definición precisa de la enfermedad asmática. En su ausencia, las sociedades médicas internacionales han elaborado una definición clínica de consenso que incluye los principales aspectos del proceso. Así, en la Estrategia Global para el Asma[1] se define como: «Inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB) que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento». Algunos autores[2] intentan concretar más y especifican el tipo de inflamación (papel prioritario de los linfocitos T_H2, mastocitos y eosinófilos), sin olvidarse de la importancia de la cronicidad (remodelado bronquial) sobre la clínica y la hiperrespuesta. Se ha propuesto también una definición de asma con fines epidemiológicos, basada en la «presencia de síntomas sugestivos en el último año y la demostración de hiperrespuesta bronquial»[3].

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 PREVALENCIA

2.1.1 En el adulto. El asma es una enfermedad crónica que afecta a todas las edades, por lo cual su prevalencia en la población adulta es elevada. Durante los años ochenta diversos estudios llamaron la atención sobre el sorprendente aumento de la prevalencia del asma. Los resultados del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (Community Respiratory Health Survey –ECRHS–) mostraron que, a principios de los años noventa, un 4,5% (valores extremos: 2-11,9%) de la población de 20 a 44 años tenía asma, definida ésta como una respuesta afirmativa a alguno de los tres síntomas siguientes: despertares nocturnos por disnea, haber sufrido una crisis asmática o estar recibiendo tratamiento para el asma[4]. Dicho estudio mostró que su prevalencia fue más elevada en Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Irlanda y Reino Unido, y más baja en Islandia, Alemania e Italia. Las tasas de prevalencia en España fueron también bajas, si bien se evidenció una considerable variabilidad: 10% en Albacete, 6,5% en Barcelona, 5% en Galdakano, 14,5% en Huelva y 9,4% en Oviedo[5]. Cuando a la definición anterior basada en síntomas se añadió la presencia de hiperrespuesta bronquial (caída del FEV_1 igual o superior a un 20% del FEV_1 basal tras la inhalación de metacolina, extrapolada hasta 8 μmol), las prevalencias fueron lógicamente inferiores: 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,1% en Galdakano, 1% en Huelva y 1,7% en Oviedo[6]. En el estudio IBERPOC, con un margen de edad de 40 a 69 años, un 4,9% de la población declaró haber sido diagnosticada de asma, siendo la prevalencia más elevada en las mujeres[7].

Aunque numerosos estudios muestran un aumento de prevalencia de asma entre los años sesenta y los noventa, la mayoría se refiere a población en edad escolar. No disponemos de información directa sobre la evolución de las tasas de prevalencia en adultos en España, si bien un análisis retrospectivo indirecto de los datos del ECRHS, basado en la edad de inicio de asma autodeclarada, sugiere que en España la incidencia de asma ha aumentado en las últimas décadas con una intensidad similar a la de otros países, como el Reino Unido, cuyas tasas de prevalencia son mucho más elevadas[8]. Aunque los motivos del aumento de la prevalencia de asma no están bien establecidos, éste ha coincidido con el de la prevalencia de atopia[9]. Este hallazgo, junto con las evidencias sobre la relación inversa entre exposición a endotoxinas y asma[10], sugiere que una menor exposición a agentes infecciosos en los primeros años de vida puede haber favorecido una mayor prevalencia de atopia y una mayor susceptibilidad al asma.

Un aspecto importante de los estudios sobre la prevalencia de asma es que permiten estimar qué porcentaje de la enfermedad no está diagnosticado ni siguiendo un control médico adecuado. En el ECRHS, el porcentaje de personas de 20 a 44 años que declararon haber padecido una crisis asmática en el último año y no estar siguiendo ningún tratamiento para ello osciló entre menos del 30% en Tartu y Estonia, y más del 80% en Holanda, Suecia, Nueva Zelanda y Reino Unido[11]. En España, los datos de este mismo estudio mostraron que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y que, entre aquellas con síntomas frecuentes, un 26% no seguía ningún tratamiento[12].

2.1.2 En el niño. La prevalencia de asma infantil varía enormemente entre los distintos países del mundo. Según los datos de la fase I del International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) en 1994, la prevalencia de sibilancias en el año anterior en niños de 13-14 años varió desde un 1,6% en Akola (India) hasta un 36,7% en Escocia (Reino Unido)[13]. En España las cifras oscilaron entre el 5,5%, en Pamplona, y el 15,4%, en Cádiz. En Europa la cifra más baja se produjo en Tirana (Albania), con un 2,6%, y en la Europa comunita-

ria, Atenas registró un 3,7%. En líneas generales, los datos indican que las mayores prevalencias se daban sobre todo en los países anglosajones, aunque hubo también cifras muy altas en Centroamérica y Sudamérica (ostensiblemente mayores que en España o Portugal), lo que relativiza el estilo de vida occidental como un factor de riesgo[13]. La prevalencia de asma en niños parece estar aumentando de forma constante en los países industrializados desde los años setenta, aunque es cierto que la mayoría de los estudios transversales que han comparado dos momentos distintos en el tiempo lo ha hecho utilizando mediciones subjetivas. La magnitud del incremento es mayor en los países anglosajones[14]. Algunos autores del Reino Unido e Italia sugieren que se haya podido llegar a una meseta recientemente en sus respectivos países[15,16]. En España, donde disponemos ya de datos preliminares que comparan el año 1994 con el 2002 utilizando la metodología ISAAC, apenas ha existido variación en la prevalencia en el grupo de edad de 13-14 años, mientras que sí ha habido un claro aumento en los niños de 6-7 años. Este aumento también se ha observado en enfermedades alérgicas como la rinitis y la dermatitis.

2.2 MORTALIDAD

En comparación con la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la mortalidad por asma es baja. Según un informe de la OMS del año 2000, en la actualidad se producen unas 180.000 muertes anuales por asma en todo el mundo[17]. En España, la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades disminuyó de 37,8 muertes por millón de hombres en 1980-1981 a 10,1 en 1996, mientras que en las mujeres la tasa pasó de 19,5 a 13,2[18]. Esta tendencia decreciente no parece observarse en la población de edad más joven[19]. Los factores asociados a la mortalidad por asma no están bien establecidos, en parte por la existencia de resultados contradictorios y en parte porque diversos estudios de series de casos pueden presentar sesgos de selección importantes. Los factores asociados a un mayor riesgo de muerte en personas que padecen asma (véase también capítulo 12.6) son: infravaloración de la gravedad por el médico o el paciente[20], mal control del asma[21], tratamiento excesivo con fenoterol[22], infratratamiento con esteroides inhalados[23] y bajo nivel socioeconómico[24]. De un 20 a un 30% de las muertes por asma se producen de manera súbita. Existe evidencia de este tipo de muerte durante epidemias de asma por inhalación de polvo de soja[25]. Este mismo patrón de mortalidad podría corresponder a los picos estacionales de mortalidad[26], si bien en este caso los alergenos relevantes podrían ser los hongos como la *Alternaria*[27].

2.3 IMPACTO SOCIOECONÓMICO

La elevada prevalencia y el carácter crónico del asma ocasionan que ésta resulte una enfermedad «cara» para la sociedad, especialmente en los países industrializados. En los EE.UU. se estima que consume entre el 1 y el 2% del total de los recursos destinados a la salud pública[28]. En general, se considera que un 50% del coste total de la enfermedad está ocasionado por los *costes directos* (los recursos consumidos), como compra de fármacos, salarios del personal médico y visitas a los servicios sanitarios (urgencias, ingresos hospitalarios), y el otro 50%, por los *indirectos* (los recursos perdidos), que incluyen los gastos por bajas laborales, incapacidades laborales, jubilaciones anticipadas y muertes prematuras[29,30] (evidencias C). No obstante, un estudio efectuado en la comarca de Osona (Barcelona) constató que los costes indirectos representaban el 69% del total[31]. La mayor edad de los pacientes[32] y el asma persistente grave[31] se correlacionan positivamente con un mayor coste (evidencia C).

Un 70% del coste total de la enfermedad está ocasionado por su mal control: la totalidad de los costes indirectos y una parte de los directos (gastos por hospitalización, visitas a urgencias, muerte). Una política ahorrativa eficaz exigiría una mayor utilización de la medicación preventiva, básicamente esteroides inhalados[33], una mejor educación de los pacientes[34] y el seguimiento de las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica[35].

2.4 HISTORIA NATURAL

El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas de la vida. Una proporción importante de las personas que padecen asma sufre sus primeros síntomas en los primeros años de vida. El punto de vista más aceptado en la actualidad proviene del estudio de Tucson, en el que un 34% de niños presentó sibilancias durante los primeros 3 años de vida, si bien sólo un 14% siguió padeciéndolos a los 6 años[36]. Mientras que en los niños con sibilancias precoces transitorias las infecciones suelen ser el factor dominante, en los niños con sibilancias persistentes la atopia constituye uno de los factores patogénicos relevantes. No es posible determinar hasta qué punto parte de esta evolución es debida al tratamiento[37]. Tampoco se dispone de indicadores con valor predictivo suficientemente alto como para identificar, de manera clínicamente útil, a los niños que padecerán sibilancias persistentes y asma a lo largo de su vida[38]. Un estudio longitudinal de una amplia cohorte de ámbito nacional en el Reino Unido mostró que sólo una pequeña proporción de las personas con asma padecía los síntomas de manera continuada, mientras que en la mayoría de los casos de asma los síntomas siguieron un curso intermitente[39]. Los motivos que determinan la persistencia de los síntomas aún no están bien establecidos, pero posiblemente incluyen: la atopia y los antecedentes familiares de atopia, la exposición pasiva al tabaco, la presentación tardía de los primeros síntomas, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) en los primeros meses de vida, el bajo peso al nacer y la prematuridad, la gravedad y la fre-

cuencia de los episodios, y la reducción persistente de la función pulmonar en la infancia[40,41]. El asma grave y la mortalidad por asma constituyen problemas clínicos importantes, aunque son, desde el punto de vista comunitario, poco frecuentes. En un estudio comunitario realizado en el Reino Unido que incluyó a 3.373 asmáticos, el 4,6% seguía un tratamiento para el asma grave[42].

3. FACTORES DE RIESGO

3.1 GENÉTICA

La genética del asma es compleja ya desde la propia definición del fenotipo asmático, que puede ser enunciado de muy diferentes formas. Se han propuesto algunas maneras de aquilatar ese fenotipo, como utilizar sólo casos graves (subfenotipo), usar fenotipos intermedios cuantitativos (sustitutos) como la hiperrespuesta bronquial, definir el asma de acuerdo con un determinado algoritmo, o utilizar una puntuación según síntomas y/o exámenes complementarios. El riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado de un afectado varía según los estudios, pero oscila entre 2,5 y 6[43,44]. Los estudios en gemelos muestran que la concordancia entre monocigóticos es ostensiblemente mayor que entre dicigóticos (~60% frente a ~25%), indicando la gran carga genética del asma[45]. Los análisis de segregación (que estudian la transmisión de genes entre generaciones y lo comparan con patrones de herencia conocidos) sugieren un modelo poligénico para el asma y un gen mayor para la IgE, cuyo modelo de herencia está por definir[46].

Existen diversas regiones del genoma (genes candidatos) que se han relacionado con el asma, bien por codificar proteínas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad (interleucinas, TNF, CD-14, etc.), o bien al ser asociadas al fenotipo (asma, HRB, IgE, etc.) en estudios de ligamiento en los que no se necesita conocer el mecanismo bioquímico o fisiológico subyacente (análisis de ligamiento o búsquedas amplias en el genoma) (tabla 3.1)[47,48]. Sin embargo, estas asociaciones no se dan en todas las poblaciones o razas. Se ha constatado la existencia de polimorfismos (interacción entre diversos genes) que afectan simultáneamente a dos genes que codifican a una determinada citocina proinflamatoria y a su receptor, o a los genes de la señal transductora. Por otro lado, el ambiente puede modificar la expresión de determinados genes: la resistencia al *Plasmodium falciparum*, por ejemplo, se asocia a zonas genéticas que tienen relación con el asma o la alergia. A su vez, los genes pueden variar la respuesta a un estímulo externo, como ocurre con los diferentes efectos que producen los agonistas adrenérgicos-beta o los antileucotrienos en individuos, dependiendo de determinados polimorfismos genéticos[49].

TABLA 3.1 *Loci* cromosómicos que más consistentemente se han relacionado con el asma

Cromosoma	Región	Producto codificado
5	5q31-33	IL-4, IL-5, IL-13, IL, CD-14, GM-CSF, $_2$-AR
6	6p21	MHC, TNF
11	11q13	FcRI-
12	12q14-24	IFN-γ, NOS1
13	13q14	IgE, IgA

Revisada por Cookson[47]. IL: interleucina; CD-14: receptor de alta afinidad para lipopolisacáridos bacterianos; GM-CSF; factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TNF: factor de necrosis tumoral; FcRI-: receptor de alta afinidad para las cadenas beta de la IgE; IFN-γ: interferón gamma; NOS1: sintetasa 1 del óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IgA: inmunoglobulina A.

3.2 FACTORES AMBIENTALES

Son los que interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer (*factor de riesgo*) o frenar (*factor protector*) la aparición de nuevos casos de asma. Sin embargo, factor de riesgo no es sinónimo de factor causal. En el asma existe, además, una susceptibilidad de género, que hace que los varones sean más susceptibles de padecer sibilancias, con una relación 2:1 hasta la adolescencia, momento en el que ambos sexos se igualan.

3.2.1 Alergenos. Probablemente el factor ambiental de mayor riesgo en el asma es la exposición a alergenos. Sin embargo, la alergia no es necesariamente la causa del asma: es probable que exista un origen común de ambas patologías, y el ambiente que rodea al individuo determine que aparezca una, otra o ambas entidades nosológicas. El momento de la vida en que se produce la exposición alergénica, así como la dosis a la que se ha estado expuesto, parecen tener su importancia. Esto se aplica especialmente a los ácaros del polvo, y de hecho una mayor exposición a los ácaros se ha relacionado con una mayor prevalencia de asma posterior[50], y una disminución de la concentración en las casas de recién nacidos de riesgo ha reducido la sensibilización. Sin embargo, la exposición temprana a los ácaros no explica la prevalencia de asma en lugares donde estos artrópodos son muy poco frecuentes, como el desierto o la alta montaña[50,51].

3.2.2 La hipótesis de la higiene. Diversos estudios han puesto de manifiesto que diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos, como el número de hermanos[52], la asistencia a guarderías[53], el contacto con endotoxinas bacterianas en granjas[54] o en el polvo doméstico[55], las dietas macrobióticas[56] o el padecimiento de algunas enfermedades infecciosas[57], se relacionan con una menor prevalencia de asma. Se especula si habrá una «ventana de oportunidad» (probablemente durante el embarazo y las primeras semanas de la vida) para que esta protección sea eficaz, modulando un sis-

tema inmunológico aún inmaduro para que responda según el modelo T_H1 (antinfeccioso), y no según el T_H2 (proalérgico). Las infecciones virales, en especial las ocasionadas por el virus respiratorio sincitial, se han relacionado muy consistentemente con la aparición de sibilancias recurrentes en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, este riesgo desaparece durante la adolescencia[58].

3.2.3 Factores nutricionales. El aparente aumento de la prevalencia de asma en los países desarrollados parece coincidir con un cambio en el tipo de alimentación: de la anterior, basada en alimentos frescos y de preparación sencilla, se ha pasado hoy a otra con alimentos muy elaborados y precocinados.

Determinados oligoelementos por exceso, como el sodio, o por defecto, como el magnesio, así como el elevado consumo de grasas saturadas o el deficiente aporte de vitamina C, también se han relacionado con un incremento de la prevalencia de asma. Sin embargo, los estudios de intervención no apoyan estas relaciones[59-62]. La obesidad, especialmente en las mujeres, parece ser un factor de riesgo de asma[63].

3.2.4 Factores neonatales. Determinadas circunstancias del embarazo (mayor o menor duración de lo normal) o el parto (distócico) se han relacionado con más asma. Durante años se supuso que la lactancia materna era un factor protector de la alergia y del asma, aunque es posible que esta protección se produzca sólo en algunos grupos (como los no atópicos) o que no se produzca en absoluto[64,65].

3.2.5 Tabaco y contaminación. No parece existir ninguna duda de que el hábito de fumar materno incrementa el riesgo de asma hasta un 37% a los 6 años y hasta un 13% después[65,66]. Por el contrario, la polución atmosférica parece contribuir poco al aumento de casos de asma[67,68]. La capacidad de algunos contaminantes, como las partículas de combustión del gasoil, para transportar alergenos debe ser tenida en cuenta, pero más como un factor desencadenante que como un factor de riesgo[69].

3.3 FACTORES DESENCADENANTES

Los factores desencadenantes son los que provocan exacerbaciones del asma, bien actuando sobre la inflamación o bien provocando broncoconstricción. Dichos factores pueden variar de persona a persona o, en una misma persona, según los momentos.

3.3.1 Directos. Las *infecciones respiratorias virales*, sobre todo en el niño, constituyen probablemente el factor desencadenante más frecuente. Los virus más generalmente implicados son el Rhinovirus, el virus respiratorio sincitial y el virus *Influenza*[70]. De igual forma, aunque por mecanismos distintos, cualquier *irritante inespecífico*, puesto en contacto con el bronquio previamente inflamado, puede precipitar una exacerbación, como ocurre con el humo del tabaco[71], el humo de hogueras, los aerosoles, los compuestos orgánicos volátiles (por ejemplo, barnices), las emisiones industriales (SO_2, partículas, NOx) o las derivadas del tráfico (partículas de combustión del gasoil y el ozono)[72]. Los *cambios meteorológicos* adversos como la temperatura muy baja y la humedad alta se han relacionado con exacerbaciones de asma, aunque su papel no está del todo claro[73].

3.3.2 Indirectos. Las circunstancias meteorológicas, por otro lado, pueden causar episodios de *contaminación atmosférica* (inversión térmica) o de aumento de concentración de alergenos (tormentas), por lo que son capaces de provocar indirectamente crisis de asma. El *ejercicio* es probablemente el factor desencadenante de crisis de asma breves más frecuente, tanto en niños como en adultos[74]. Las *expresiones extremas de emoción*, como la risa, el llanto, el enfado o el miedo, pueden provocar hiperventilación, y por el mismo mecanismo indirecto que el ejercicio, pueden desencadenar una crisis de broncoespasmo. También pueden causar crisis de asma algunos *alergenos alimentarios*, *colorantes o conservantes o fármacos* ingeridos por vía oral. Algunos conservantes, como el metabisulfito, pueden liberar suficiente SO_2 como para provocar broncoconstricción. Los salicilatos, ingeridos como aditivos alimentarios o bien como medicamentos, son también capaces de originar broncoespasmo[75] (véase capítulo 12.4). Otras circunstancias que se han relacionado son la *menstruación*, el *embarazo* (véase capítulo 12.7) y el *reflujo gastroesofágico* (véase capítulo 12.8)[76].

4. PATOGENIA

4.1 CÉLULAS Y MEDIADORES

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una gran infiltración celular de la pared bronquial. Las complejas relaciones intercelulares se llevan a cabo por medio de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (tabla 4.1), mientras que los efectos inflamatorios son secundarios a la liberación de mediadores procedentes de las diferentes estirpes celulares (tabla 4.2). En esta inflamación se implican diferentes líneas celulares y destaca el predominio de los eosinófilos. No obstante, se reconoce el papel preponderante que tienen los linfocitos $CD4^+$, en concreto el subgrupo T_H2, como células de mayor responsabilidad en la regulación del proceso inflamatorio.

4.1.1 Células dendríticas. Se supone que son macrófagos diferenciados situados en la luz bronquial. Tienen una especial relevancia en los fenómenos de sensibilización alergénica. Fagocitan alergenos, los procesan en forma de péptidos y los exponen en su-

TABLA 4.1

Citocina	Fuente principal	Acción más relevante
IL-2	Linfocitos T_H0 y T_H1	↑ Crecimiento y diferenciación de células T y B
IL-3	Linfocitos T y mastocitos	Factor de crecimiento pluripotencial hematopoyético
IL-4	Linfocitos T_H2, eosinófilos y mastocitos	↑ IgE, T_H2 y eosinófilos ↓ T_H1
IL-5	Linfocitos T y eosinófilos	↑ T_H2 y maduración de eosinófilos. ↓ Apoptosis
IL-10	Linfocitos T_H2 y mastocitos	↓ T_H1 y T_H2 y supervivencia de eosinófilos.
IL-13	Linfocitos T	↑ Activa eosinófilos. ↑ IgE
IFN-γ	Linfocitos T_H1	↑ T_H2, IgE y atracción de eosinófilos
GM-CSF	Células inflamatorias y hematopoyéticas	↑ Proliferación y maduración de células estructurales Activa eosinófilos y ↑ Supervivencia y liberación de leucotrienos
TGF-β	Células inflamatorias y estructurales	↑ Fibroblastos y mastocitos
TNF-α	Mastocitos, eosinófilos, otras	Activa células inflamatorias, endotelio y epitelio
RANTES	Linfocitos T, eosinófilos y células epiteliales y musculares	Quimiotaxis de eosinófilos y linfocitos T de memoria
Eotaxina	Células epiteliales y musculares	Quimiotaxis de eosinófilos

Citocinas más relevantes en la inflamación asmática. IL: interleucina; IFN-γ: interferón gamma; GM-CSF: factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos; TGF-β: factor transformador del crecimiento beta; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; RANTES: Regulated on Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted. ↓Disminuye o inhibe. ↑ Incrementa o potencia.

TABLA 4.2

CÉLULAS INFLAMATORIAS
Mastocitos
Eosinófilos
Linfocitos T_H2

CÉLULAS ESTRUCTURALES
Epitelio
Músculo liso
Endotelio
Fibroblastos

→

MEDIADORES
Histamina
Leucotrienos
PAF
Prostanoides
Óxido nítrico
Cininas
PBME
PCE

→

EFECTOS
Edema
Hipersecreción
Contracción muscular
Hiperrespuesta bronquial
Alteraciones estructurales (remodelado)

Las células implicadas en el asma son capaces de producir la mayoría de los mediadores habituales de esta enfermedad. Por su número y grado de actividad tienen especial relevancia los eosinófilos. Entre los mediadores, por la potencia y persistencia de su efecto, tienen especial importancia los leucotrienos. PBME: proteína básica mayor de los eosinófilos. PAF: factor activador de plaquetas.

perficie en presencia de complejo principal de histocompatibilidad. Tienen capacidad migratoria hacia los ganglios linfáticos regionales para estimular a los linfocitos no diferenciados (T_H0) favoreciendo su diferenciación a linfocitos T_H2 específicos para alergenos[77,78] (figura 4.1).

4.1.2 Mastocitos. Están ligados a la respuesta broncoconstrictora inmediata a través de la histamina y los leucotrienos y otros mediadores. Los asmáticos tienen mayor población de mastocitos, tanto en la luz bronquial como infiltrando el músculo liso de la pared[79]. Los mastocitos de la luz bronquial desempeñan un papel inicial en el fenómeno inflamatorio. Bien por medio de un mecanismo atópico, en el que se implican diferentes alergenos e IgE específica unida a los receptores de membrana, o bien por otros mecanismos menos conocidos[80] (figura 4.2). Además, los mastocitos de los asmáticos tienen especial facilidad para degranularse ante estímulos que afectan a la osmolaridad del medio (ejercicio e hiperventilación) y pueden liberar diferentes citocinas capaces de mantener la inflamación bronquial. Especialmente ricos en triptasa, cumplen, a través de ella, un papel en el remodelado bronquial por estimular a los fibroblastos[81].

4.1.3 Linfocitos. Los linfocitos T_H2 guardan la memoria específica del alergeno y son los coordinadores de la reacción inflamatoria asmática a través de la producción de un patrón propio de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13)[82]. Los linfocitos B están implicados en la producción de IgE bajo el estímulo de la IL-4.

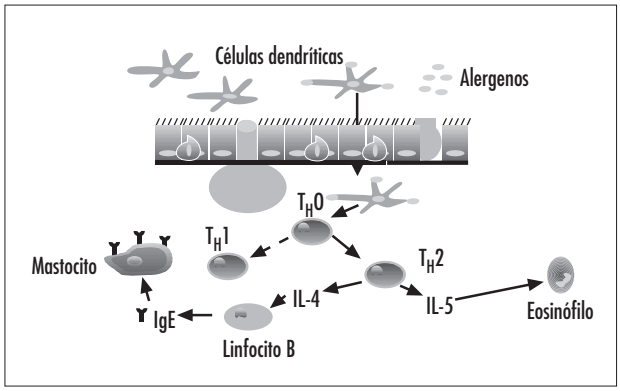


Figura 4.1 Acción de las células dendríticas favoreciendo la maduración de los linfocitos T_H0 a T_H2 específicos

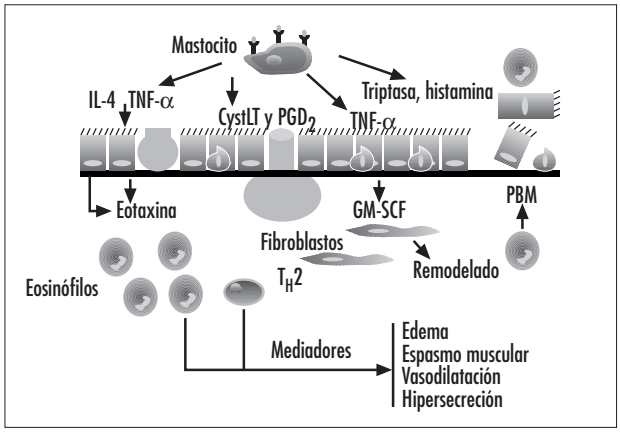


Figura 4.2 Acciones del mastocito activado en el asma

4.1.4 Eosinófilos. Son las células más características de la inflamación asmática. Procedentes de la médula ósea, acuden a la pared bronquial por el estímulo de quimiocinas: eotaxina, RANTES (quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por linfocitos T) y proteína quimiotáctica de los monocitos, expresados en las células epiteliales. Una vez en la pared bronquial, los eosinófilos son activados y su apoptosis es inhibida por diversos factores de crecimiento, entre los cuales destacan el GM-CSF (factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos) e IL-5. Capaces de producir la mayoría de los mediadores de la inflamación, amplifican la respuesta inflamatoria e inducen daño epitelial por liberación de proteína básica y radicales libres de oxígeno[83,84]. Son las células con mayor responsabilidad en la respuesta tardía del asma.

4.1.5 Otras células inflamatorias. Macrófagos, neutrófilos, basófilos y plaquetas pueden desempeñar cierto papel en la inflamación del asma, pero su función, en la actualidad, está peor definida.

4.1.6 Células estructurales de la pared bronquial. Han cobrado especial relevancia en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio, hasta el punto de considerarse que el estímulo inicial de la inflamación asmática deriva de una mayor susceptibilidad del epitelio a diferentes agresiones procedentes del medio ambiente, de forma que el epitelio lidera el daño estructural en el asma. La relación del epitelio con los fibroblastos subepiteliales sería la vía principal para los fenómenos de remodelado bronquial[85] y se implicaría, cada vez más, a las células musculares como inductoras de cambios en las características de la matriz extracelular de la pared bronquial.

4.2 INFLAMACIÓN

En los procesos inflamatorios crónicos, los ciclos continuados de daño/reparación pueden llevar a una pérdida de la integridad anatómica del tejido, determinando trastornos funcionales con cierto grado de irreversibilidad. El conjunto de cambios histológicos inducidos en la pared bronquial por la inflamación crónica en el asma (fenómenos de fibrosis, hiperplasia e hipertrofia, acompañados de pérdida de epitelio) se ha denominado remodelado bronquial, y condiciona un engrosamiento y una mayor rigidez de la pared, con pérdida del calibre bronquial y mala respuesta terapéutica. El proceso inflamatorio afecta a casi todas las estructuras anatómicas de la pared bronquial.

4.2.1 Epitelio bronquial. La presencia de conglomerados de células epiteliales en el esputo de los asmáticos (cuerpos de Creola) ha supuesto un hallazgo diagnóstico de primer orden. La presencia de amplias zonas de membrana basal denudada, o cubierta sólo por algunas células basales, es un hallazgo habitual en el asma, incluso en aquella de carácter leve. Esta situación permite que partículas inhaladas puedan acceder con facilidad al territorio subepitelial, lo que puede justificar la hiperrespuesta del enfermo asmático frente a estímulos inespecíficos[86,87]. La pérdida epitelial es una de las fases últimas del proceso inflamatorio que, en sus primeras etapas, se desarrolla con gran participación de las propias células epiteliales, las cuales, a través de dos potentes quimiocinas, RANTES y eotaxina, atraen eosinófilos activados, responsables del posterior daño epitelial[88].

4.2.2 Membrana basal. El engrosamiento observado por microscopia óptica se debe al depósito subyacente de colágeno I y III y a la presencia de fibronectina, una de las alteraciones anatómicas de mayor relevancia en el asma. Este depósito, conocido como membrana o lámina reticular, difiere del patrón que presentan otras enfermedades crónicas como la EPOC[89,90].

4.2.3 Capilares sanguíneos. La biopsia bronquial en asmáticos ha demostrado un incremento de la superficie capilar que contribuye al aumento del grosor de la pared[91]. Por otra parte, se ha demostrado que la angiogénesis inducida por los procesos inflamatorios da

como resultado capilares más permeables, con mayor facilidad para la producción de edema[2], y mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales[92], lo que facilita la diapédesis celular.

4.2.4 Glándulas mucosas. La pérdida del epitelio ciliado bronquial coincide, en los asmáticos, con una hipertrofia e hiperplasia de las células caliciformes que colonizan amplias zonas de la membrana basal, contribuyendo notoriamente a la formación de tapones mucosos. Por otra parte, las estructuras glandulares submucosas ocupan un volumen hasta cuatro veces superior al de los sujetos sanos, lo que confiere una gran rigidez a toda la pared bronquial[93,94].

4.2.5 Músculo liso. El volumen de las estructuras musculares de los asmáticos llega a ser hasta cuatro veces superior al de los sujetos sanos[95]. La hipertrofia muscular parece secundaria a diversos estímulos: mediadores de la inflamación, citocinas y, especialmente, a la actividad de factores de crecimiento. Además, parece razonable la teoría de la hipertrofia secundaria a un estímulo contráctil repetido[2]. Esta hipertrofia muscular, ausente en otras enfermedades obstructivas como la EPOC, aparte de conferir gran rigidez a toda la pared bronquial, tiene una especial capacidad para producir una gran constricción de los bronquiolos[96].

4.2.6 Fibroblastos. Son células residentes de especial importancia en el fenómeno del remodelado bronquial[97]. Se ha demostrado que su número se encuentra incrementado, relacionándose su población con el grosor de la membrana reticular[98]. Nuevas hipótesis en la etiopatogenia del asma le atribuyen una especial responsabilidad[85].

4.2.7 Matriz conjuntiva extracelular. En los asmáticos muestra un incremento de tenascina y colágeno, lo que aporta mayor rigidez al conjunto de la pared bronquial[99]. La mayoría de las células implicadas en el asma tiene mecanismos desarrollados, tanto para inducir la producción de las macromoléculas que forman el esqueleto conjuntivo de la pared bronquial, como productos para su degradación (elastasa, triptasa y otras enzimas proteolíticas). No obstante, el mayor grado de responsabilidad en estos fenómenos lo tienen los fibroblastos y, en menor medida, las células musculares.

4.2.8 Adventicia bronquial. Es la estructura anatómica más profunda de la pared bronquial constituyendo, en los pequeños bronquios, la frontera entre la vía aérea y el parénquima pulmonar adyacente. La estabilidad de estas vías depende de las fuerzas de tracción radial que ejercen las paredes alveolares y los tabiques conjuntivos a través de sus anclajes en la adventicia bronquial. Se ha evidenciado la existencia de un depósito de colágeno adyacente a la adventicia, similar al que ocurre bajo la membrana basal[100]. Esta situación puede disminuir la dilatación bronquial por pérdida de la tracción de las estructuras vecinas e incluso afectar a la relajación del músculo liso por abolir su estiramiento pasivo, un reconocido mecanismo miorrelajante[101].

TABLA 4.3 ALTERACIONES FUNCIONALES DEL ASMA
Hiperrespuesta bronquial Inflamación, alteraciones estructurales y factores genéticos
Obstrucción reversible Broncoespasmo Edema bronquial Secreción mucosa
Obstrucción irreversible Remodelado bronquial
Obstrucción de pequeñas vías y cambios en el parénquima

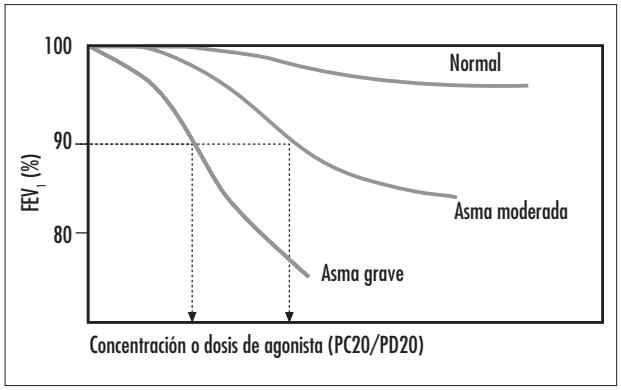


Figura 4.3 Prueba de provocación bronquial. Curva dosis/respuesta

4.3 FISIOPATOLOGÍA

Los trastornos funcionales característicos del asma son la hiperrespuesta bronquial y la obstrucción variable de las vías aéreas, si bien también se pueden observar otras alteraciones, aunque menos típicas (tabla 4.3).

4.3.1 Hiperrespuesta bronquial. Es el resultado de la inestabilidad del tono muscular de las vías aéreas, por la que los bronquios se estrechan con facilidad y de manera exagerada a concentraciones variables de estímulos físicos, químicos o biológicos[102]. En los asmáticos, la inhalación de un estimulante colinérgico produce la caída progresiva del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), mientras que en sujetos no asmáticos la caída es inferior y en meseta (figura 4.3)[103]. El mecanismo de la broncoconstricción es selectivo para cada agonista: la metacolina o la histamina estimulan directamente el músculo liso, el ejercicio y el estímulo hiper o hipoosmolar lo hacen indirectamente liberando sustancias activas de las células efectoras

(mastocitos) y la bradicinina actúa excitando las neuronas sensoriales no mielinizadas. Recientemente se ha introducido la adenosina 5'-monofosfato, un agente broncoconstrictor que actúa indirectamente al estimular los receptores de adenosina en los mastocitos y liberar sus mediadores. Se ha postulado que este estímulo se relaciona con los mecanismos alérgicos de la constricción[104]. El estudio de la hiperrespuesta tiene un marcado interés en clínica e investigación, pero en el ámbito asistencial los agentes utilizados se limitan a metacolina (u otro colinérgico, como el carbachol), histamina, frío y ejercicio (hiperrespuesta inespecífica); o bien a alergenos y productos ocupacionales (hiperrespuesta específica). La hiperrespuesta se explica sólo en parte por la inflamación bronquial, ya que no responde totalmente a los glucocorticoides. Probablemente dependa también de cambios crónicos en la estructura bronquial y de factores hereditarios subyacentes[105].

4.3.2 Obstrucción bronquial. Se produce por constricción del músculo liso bronquial, edema y exagerada secreción mucosa. De forma característica, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades bronquiales, es reversible. El mecanismo típico de la obstrucción es el de la reacción inmediata dependiente de IgE, con liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos. Se produce de forma aguda en la fase inicial de la inhalación de alergenos y contaminantes aéreos, en personas sensibles a antinflamatorios no esteroideos (AINE), tras ejercicio o tensiones psíquicas. En otras ocasiones es más subaguda, con un mayor componente inflamatorio, debido al incremento de la permeabilidad microvascular y a la cascada inflamatoria tardía. En las crisis mas graves, la luz bronquial se ocluye con tapones intraluminales formados por exudados y restos mucosos espesos, lo que explica la peor respuesta a broncodilatadores y glucocorticoides. La obstrucción se traduce en la caída del FEV_1, de los flujos mesoespiratorios y del índice FEV_1/FVC (%). Es característico del asma que estas alteraciones reviertan a los pocos minutos de inhalar un agonista adrenérgico-beta. La capacidad pulmonar total (TLC) aumenta con la obstrucción y se normaliza al mejorar el FEV_1[106]. Como en otras enfermedades obstructivas, la medida de la FVC suele ser inferior a la de la capacidad vital lenta[107], pero, en el asma, la diferencia desaparece con broncodilatadores. Con estos fármacos la FVC puede aumentar en mayor proporción que el FEV_1 y ocasionar un descenso paradójico de FEV_1/FVC (%)[108]. En los pacientes con asma el FEV_1 tiende a reducirse a un ritmo mayor que en la población sana[109] y, en fases avanzadas con gran inflamación y cambios estructurales (remodelado), la obstrucción es poco reversible y responde menos a broncodilatadores y glucocorticoides. Las alteraciones funcionales debidas a la inflamación afectan a la vía aérea en toda su extensión, incluido el pulmón distal. En el asma leve, con FEV_1 dentro de los límites de referencia, se ha demostrado un aumento de las resistencias periféricas por afectación de pequeñas vías aéreas[110]. Este hecho explica la persistencia de alteraciones gasométricas después de las crisis a pesar de la normalidad del FEV_1[111]. En la variante de asma nocturna se han evidenciado alteraciones en el parénquima[112].

5. DIAGNÓSTICO

Los síntomas de asma, aunque característicos, son inespecíficos y, por tanto, no son exclusivos de la enfermedad. La forma de presentación clínica junto con la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo constituyen la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de asma. La inespecificidad de los síntomas ocasiona que muchos pacientes permanezcan sin diagnosticar. Lo contrario sucede en el lactante, en el que la elevada frecuencia de sibilancias puede conllevar una sobrestimación del diagnóstico de asma.

5.1 CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que cursan de forma intermitente pero con predominio nocturno o de madrugada y son desencadenadas por diversos estímulos, entre los que se encuentra una amplia variedad de antígenos, infecciones o el simple ejercicio. Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares de atopia son aspectos que deben tenerse muy en cuenta. Se han elaborado y validado diferentes cuestionarios de síntomas para su uso en estudios epidemiológicos[13].

La exploración física puede ser normal, aunque el signo más habitual es la auscultación de sibilancias de predominio espiratorio. En muchas ocasiones se observan signos acompañantes de rinitis. Durante una agudización los síntomas son muy evidentes, y predomina la dificultad respiratoria y la expectoración mucosa tenaz

TABLA 5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL ASMA

- EPOC
- Bronquiectasias
- Bronquitis eosinofílica
- Disfunción de cuerdas vocales
- Otras obstrucciones laríngeas (malformaciones)
- Traqueítis
- Traqueomalacia
- Enfermedades pulmonares intersticiales difusas
- Tumores: broncopulmonar, laríngeo, traqueal
- Cuerpo extraño inhalado
- Enfermedades cardiacas: insuficiencia cardiaca izquierda, valvulopatías
- Reflujo gastroesofágico
- Tos por IECA
- Tromboembolia pulmonar
- Disnea psicógena

TABLA 5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ASMA Y EPOC		
	ASMA	**EPOC**
Edad de inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
Enfermedades asociadas	Rinitis, conjuntivitis, dermatitis	Ninguna
Antecedentes familiares	Frecuentes	No valorable
Variabilidad de los síntomas	SÍ	NO
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	Habitualmente no significativa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena	Indeterminada o variable

y difícil de obtener. La respiración puede ser muy dificultosa, existe un gran atrapamiento aéreo y pueden llegar a producirse el paro respiratorio y la muerte. La tabla 5.1 muestra el posible diagnóstico diferencial con otras enfermedades. Entre éstas, cabe destacar la posible confusión con la EPOC. No obstante, ambas enfermedades pueden coexistir, y en estos casos el diagnóstico resulta más difícil. La tabla 5.2 recoge algunas de las diferencias más relevantes entre ambas enfermedades.

5.2. FUNCIÓN PULMONAR

5.2.1 En el adulto. El estudio de la función pulmonar en el asma se fundamenta en demostrar la presencia de obstrucción variable y/o reversible, acompañada de hiperrespuesta bronquial frente a diferentes estímulos inespecíficos o específicos[41]. La figura 5.1 muestra el algoritmo diagnóstico secuencial recomendado, en el que figuran las exploraciones de función pulmonar a considerar.

5.2.1.1 Espirometría. La obstrucción bronquial se mide mediante la espirometría. Para ello, la SEPAR dispone de una normativa[113] que especifica el procedimiento de realización y que ha sido recientemente revisada[114]. La variable que define la obstrucción bronquial es la relación FEV_1/FVC (%). La magnitud de la obstrucción se caracteriza a partir del valor del FEV_1. La variabilidad de esta determinación a lo largo del tiempo, ya sea de forma espontánea o por la acción de fármacos, es característica de la enfermedad y si está ausente en presencia de síntomas característicos, puede

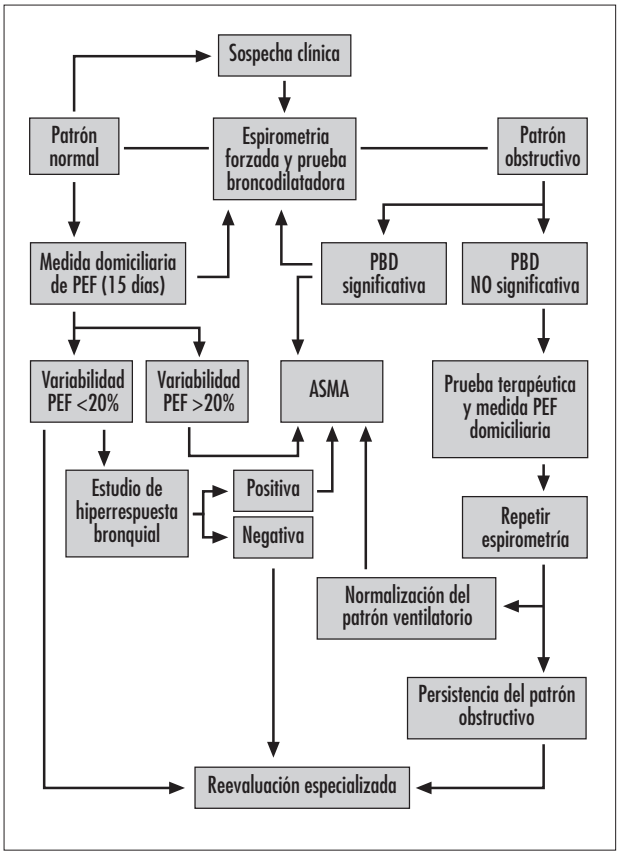


Figura 5.1 Confirmación diagnóstica del asma.
PBD: prueba broncodilatadora; PEF: flujo espiratorio máximo

TABLA 5.3 DIFERETES FORMAS DE EVALUAR LA PRUEBA BRONCODILATADORA
• Administrar: salbutamol (200 µ, IP) o terbutalina (1 mg – Turbuhaler) o salbutamol nebulizado (2,5 mg). Repetir la espirometría a los 10 minutos. •Administrar prednisona o prednisolona 30 mg/día durante 14 días. Posteriormente repetir la espirometría
Respuesta significativa • Incremento del 15% y 200 mL en el valor del FEV_1 // (post – pre/pre) × 100 // • Incremento del 9% en el valor del FEV_1 en relación con el valor de referencia // (post – pre / VR) × 100 //
IP: inhalador presurizado; VR: valor de referencia; Pre: antes del broncodilatador; Post: tras broncodilatador.

ponerse en duda el diagnóstico de asma. La respuesta frente a un broncodilatador pone de manifiesto la reversibilidad de la limitación al flujo aéreo y, en cierta forma, expresa también el grado de hiperrespuesta (la tabla 5.3 recoge las diferentes formas de realizarla). Se considera una respuesta broncodilatadora significativa el incremento del FEV_1 de un 12% y de 200 mL respecto al valor previo a la inhalación del broncodilatador.

Algunos autores prefieren utilizar el porcentaje de incremento respecto al valor teórico y, en este caso, la significación se alcanza a partir de un incremento del 9% en el FEV_1[115,116] (evidencia C).

5.2.1.2 Flujo espiratorio máximo (PEF). Su determinación seriada es de gran ayuda en el diagnóstico, especialmente en el asma ocupacional (véase capítulo 12.5). No obstante, no debería sustituir a la espirometría en el procedimiento diagnóstico del asma. Para evaluar el PEF se utiliza un medidor portátil y se valoran tanto la determinación máxima en dos momentos del día (mañana y tarde) como la variabilidad entre determinaciones seriadas[117]. Algunas sociedades[41] consideran la posibilidad de utilizar el PEF como prueba diagnóstica, siempre que no se pueda disponer de una espirometría. En este caso, en presencia de síntomas sospechosos de asma, la demostración de una amplia variabilidad en el PEF confirmaría el diagnóstico, aunque su ausencia no podría excluirlo[118]. Se acepta como significativa una amplitud de variabilidad en el PEF superior al 20% (véase tabla 5.4)[119] (evidencia B).

5.2.1.3 Hiperrespuesta bronquial de tipo inespecífico. Se determina en el laboratorio mediante la inhalación de concentraciones crecientes de sustancias broncoconstrictoras (metacolina, histamina, adenosina) y valorando la respuesta en la espirometría. Un descenso igual o superior al 20% en el FEV_1 con una concentración de metacolina igual o inferior a 8 mg/mL (PC20) se considera positiva y muy sugestiva de asma[120]. Algunos autores han propuesto que la variabilidad del PEF estaría relacionada con la mayor respuesta del FEV_1 frente a un broncodilatador y que, a su vez, estas variables reflejarían la situación de mayor o menor grado de hiperrespuesta bronquial. No obstante, no parece que estos aspectos sean definitivamente intercambiables[121], y la mejor manera de conocer el grado de hiperrespuesta bronquial consistiría en medirla directamente[122]. En condiciones clínicas controladas y en estudios epidemiológicos puede utilizarse la prueba de esfuerzo para valorar el grado de hiperrespuesta bronquial.

5.2.1.4 Hiperrespuesta bronquial de tipo específico. Objetiva, mediante el descenso de los flujos espirométricos, la hiperrespuesta específica a un alergeno o a sustancias sospechosas de asma ocupacional tras su inhalación (véase capítulo 12.5). De realización también en laboratorios especializados, requiere unas rigurosas condiciones metodológicas y una cámara acondicionada con extractor.

5.2.2 En el niño. El diagnóstico funcional del asma en los niños en general no es fácil. Por un lado, la mayoría de los niños padece un asma leve intermitente con largos periodos asintomáticos, y por otro, dado que el diagnóstico se basa en las pruebas de función pulmonar, la edad del niño, o dicho de otro modo, su capacidad de colaboración resulta fundamental.

5.2.2.1 Niños colaboradores (casi siempre por encima de los 5 años). El diagnóstico en estos niños es equiparable al del adulto y se basa en el estudio de la función pulmonar (tabla 5.5).

– *Espirometría forzada y prueba broncodilatadora (PBD).* Permite estudiar la limitación al flujo aéreo y su reversibilidad. Al igual que para los adultos, se acepta como criterio de reversibilidad positivo un aumento del FEV_1 ≥9% sobre el valor de predicción (VP)[123] o también, según la SEPAR[113,124], un FEV_1 >12% sobre el valor inicial (VI) o un FEV_1 >9% sobre el VP. En niños se puede admitir como positivo un aumento del FEV_1 >9% sobre el VI o el VP[116] (evidencia C). Estos mismos valores se admiten como positivos tras un tratamiento con prednisolona en dosis de 1 mg/kg/día durante 10 días. Sólo el 15% de los niños entre 5 y 19 años realiza una espirometría según las normas ATS/ERS/SEPAR que exigen un tiempo de espiración forzada superior a 6 segundos[125] (evidencia C). Las recomendaciones de la ATS aceptan un tiempo de exhalación más corto, pero no especifican cuánto. Trabajos bien diseñados demuestran que, a partir de 2 segundos de tiempo de espiración forzada, más del 90% de los niños han realizado un máximo esfuerzo[125,126] (evidencia C). Así pues, bastaría con que, independientemente del tiempo de espiración forzada, la curva flujo/volumen no muestre una terminación brusca, o que la curva volumen/tiem-

TABLA 5.4 DIAGNÓSTICO DEL ASMA MEDIANTE EL MEDIDOR DE FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO

Objetivo:
Determinar una variación diurna superior al 20% en más de tres días durante una semana en un registro de, al menos, dos semanas

Fórmula recomendada:
(Valor mayor – valor menor) × 100 / valor mayor

Ejemplo:
- Valor mayor: 400 L/min; valor menor: 300 L/min
- Amplitud de la variabilidad = 400 – 300 / 400 × 100= 25%

PEF: flujo espiratorio máximo.

TABLA 5.5 DIAGNÓSTICO FUNCIONAL DEL ASMA EN NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS

- Prueba broncodilatadora: ↑ FEV_1 ≥9%
- Variabilidad del PEF ≥20%
- Provocación con metacolina ↓ FEV_1 ≥20%
- Prueba de esfuerzo ↓ FEV_1 ≥15%
- Provocación con suero salino hipertónico ↓ FEV_1 ≥15%

po muestre una meseta, aunque sea corta. Cuando se estudia la *hiperrespuesta bronquial*, se admiten como positivos o significativos una prueba de ejercicio[122] y una prueba de provocación con suero salino hipertónico con un descenso del FEV_1 ≥15%, y una prueba de metacolina con una caída de FEV_1 ≥20%[127] (evidencia C).

– *Flujo espiratorio máximo (PEF).* Puede apoyar el diagnóstico de asma cuando, tras la inhalación de un broncodilatador, el PEF es ≥15% sobre el valor inicial, cuando la variabilidad diurna del PEF es ≥20% o cuando, tras la prueba de provocación mediante el ejercicio, la caída del PEF es ≥20% sobre el valor inicial[1]. No obstante, es importante resaltar que la mayoría de los consensos recomienda la utilización de la espirometría como técnica diagnóstica de asma, en lugar de la medición del PEF.

5.2.2.2 Niños no colaboradores (por debajo de los 6 años en la mayoría de los casos). El diagnóstico de asma en este segmento poblacional es clínico y por exclusión, tras un diagnóstico diferencial amplio y complejo. Sin embargo, el estudio de la función pulmonar a estas edades se practica cada vez con mayor frecuencia. Si bien los niveles de evidencia son discretos, las técnicas habitualmente utilizadas, son las siguientes (tabla 5.6):

– *Pletismografía corporal.* Sugiere el diagnóstico de asma cuando, tras una prueba broncodilatadora, se produce un incremento de la conductancia específica (sGaw) >25% (66% sensibilidad y 81% especificidad)[128] (evidencia C).

– *Oscilometría por impulsos (IOS).* Los puntos de corte de reversibilidad para niños sanos de 2 a 5 años son la caída de la Rsr5 (resistencia a 5 Hz) entre el 30 y el 40% sobre el VI[129] o del 27% sobre el valor previo[128], y el aumento del Xrs5 (reactancia 5 Hz) del 42% sobre el valor inicial o del 36% sobre el valor previo (evidencia C).

– *Resistencias por oclusión (Rint).* Técnica aplicable al 50% de niños de 1 a 2 años y al 88% de los niños de 2 a 6 años. Recientemente se han publicado las recomendaciones ATS/ERS para esta técnica[130] y los valores de referencia para niños de 3 a 13 años[131]. Se considera una PBD positiva cuando se produce una caída de la Rint-espiratoria >25% sobre el VI o >30% sobre el VP[128] (evidencia C).

TABLA 5.6 DIAGNÓSTICO FUNCIONAL DEL ASMA EN NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS MEDIANTE LA PRUEBA BRONCODILATADORA

- Pletismografía ↑ SG_{aw} ≥25%
- Oscilometría por impulsos ↓ Rsr5 ≥30%
- Oscilometría por impulsos ↑ Xrs5 ≥40%
- Resistencias por oclusión ↓ Rint ≥25%
- Compresión toracoabdominal ↑ $FEV_{0,5}$ ≥10%
- Compresión toracoabdominal ↑ FEF_{25-75} ≥18%

– *Compresión rápida toraco-abdominal con o sin previa hiperinsuflación.* Esta técnica permite estudiar en los lactantes el PEF desde la capacidad residual funcional ($V_{máx}$ FRC), el flujo espiratorio forzado en el primer medio segundo ($FEV_{0,5}$) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada ($FEF_{25-75\%}$[132,133]. El punto de corte para la broncodilatación en lactantes sanos se sitúa en el 10% del $FEV_{0,5}$ y el 18% del $FEF_{25-75\%}$[134] (evidencia C).

5.3 ALERGIA

Los alergenos inhalados son agentes desencadenantes del asma alérgica, tanto si ésta es estacional como perenne[135]. En los pacientes con asma persistente se recomienda: identificar la exposición a alergenos; realizar pruebas cutáneas, o en su defecto *in vitro*, para demostrar la sensibilización a los aeroalergenos habituales, incluido alguno menos frecuente deducido de la anamnesis efectuada al paciente; y evaluar el grado de significación clínica de las pruebas cutáneas positivas en el contexto de la historia clínica del paciente.

Las pruebas cutáneas, concretamente el *prick test*, es el método diagnóstico de elección por su bajo coste, simplicidad, rapidez de realización, alta sensibilidad y seguridad[136,137]. La prevalencia de pruebas cutáneas positivas en los asmáticos es elevada (75-80%). Aunque su trascendencia clínica no está bien establecida, existe una buena correlación con las pruebas de provocación bronquial específica. Los neumoalergenos que frecuentemente provocan asma se detallan en la tabla 5.7. Éstos deberán valorarse en función de la zona geográfica de residencia, las condiciones de humedad y temperatura de la casa, los animales de compañía, las aficiones y la actividad laboral del paciente. Respecto al estudio de la alergia *in vitro*, la determinación de IgE total ofrece un bajo valor predictivo. La presencia de IgE específica indica sensibilización, de

TABLA 5.7 CUADRO DE ALERGENOS QUE SE DEBEN INVESTIGAR POR SOSPECHA DE ASMA ALÉRGICA

Pólenes Gramíneas: *Phleum p, Cynodon d* Malezas: *Parietaria j, Artemisia v, Plantago I, Salsoka k* Árboles: *Olea e, Platanus a, Cupressus s*
Ácaros *Dermatophagoides pts, Lepydoglyphus d, Tyrophagus p*
Epitelio animales Gato y perro
Hongos *Alternaria a, Cladosporium h, Aspergillus* spp.
Según historia clínica Abedul, cucaracha, hámster, cobaya, caballo, conejo, látex

forma similar a las pruebas cutáneas, y no enfermedad. Además, no guarda correlación con la intensidad de los síntomas.

5.4 MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

En los últimos años se han introducido diferentes procedimientos de laboratorio para monitorizar la inflamación en el asma. Los más utilizados son la determinación del tipo, cantidad y proporción de *células en el esputo inducido* y la medición de la *concentración de óxido nítrico* (NO) en el aire espirado. En el primer caso, se dispone de un manual de procedimiento para estandarizar el método de obtención y lectura de las muestras[138], así como de unas recomendaciones internacionales sobre su uso[139]. Los límites superiores de referencia habitualmente empleados en el recuento de eosinófilos en el esputo son 2,5 o 3%. La determinación de la concentración de NO en aire espirado ha sido oportunamente estandarizada[140] y su uso se ha extendido especialmente en Pediatría. Algunos autores propugnan ajustar el tratamiento antinflamatorio mediante esta variable[141]. No obstante, su uso en el diagnóstico y control del asma no está ampliamente comprobado y se necesitan más estudios longitudinales para establecerlo. Las principales *indicaciones* de estas técnicas son: establecer el control del tratamiento, especialmente para optimizar las dosis de corticoesteroides y asegurar el cumplimiento; valorar el tipo y la intensidad de las exacerbaciones, y en algunas situaciones de estudio diagnóstico, como en los casos de tos crónica o sospecha de asma ocupacional (evidencia C). La utilización del esputo inducido, la concentración de NO, o más recientemente, del análisis del condensado del aire espirado, obedece a influencias de diferentes grupos de investigación y a posibilidades de adquisición de utillaje o aprendizaje de técnicas, más que al predominio de un procedimiento sobre otro[142].

6. CLASIFICACIÓN CLÍNICA

6.1 EN EL ADULTO

La utilización de una clasificación estandarizada de la gravedad del asma permite, por una parte, ajustar el tratamiento de cada paciente (evidencia D) a su situación real y, por otra, la evaluación posterior de resultados. La clasificación se debe basar en (evidencia D): anamnesis de síntomas y agudizaciones; medidas objetivas de la obstrucción bronquial, si ésta existe; e impacto sobre la actividad cotidiana. La estimación de la intensidad del asma no debe hacerse en un paciente agudizado, sino cuando está en situación estable (evidencia D) (véanse los criterios de control de asma en el capítulo 8.2) y con la medicación que consigue mantener dicha estabilidad. El nivel de gravedad que se asigna corresponde al nivel que indique el parámetro más afectado (evidencia D). Las preguntas clave para establecerla son las siguientes (evidencia D):

– *¿Cuántas veces se despierta por tos, pitos u opresión torácica?*

–*¿Cuántas veces los pitos, la tos o la opresión torácica interfieren en su actividad habitual?*

– *¿Cuántas veces usa su inhalador de rescate por pitos, tos u opresión torácica?*

La tabla 6.1 muestra los niveles de gravedad clínica (en pacientes que no estén recibiendo tratamiento, o en los que el tratamiento no sea el adecuado). Esta clasificación no es permanente, sino que el paciente debe ser evaluado cada 3-6 meses y reclasificado según sus síntomas o función pulmonar en ese momento (evidencia D). En el seguimiento de los pacientes, el cambio de nivel de gravedad debe tener en cuenta, además de los síntomas, la historia evolutiva de la enfermedad y el tratamiento que es necesario para mantenerla estable. No obstante, en pacientes con aparente buen control clínico de la enfermedad, pero con elevada morbilidad y que precisan dosis altas de tratamiento, su reclasificación en un

TABLA 6.1 NIVELES DE GRAVEDAD CLÍNICA DEL ASMA EN EL ADULTO. CLASIFICACIÓN CLÍNICA

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente	2 días a la semana	2 veces al mes	FEV_1 o PEF 80% Variabilidad PEF <20%
Persistente leve	>2 días a la semana pero no diario	>2 veces al mes	FEV_1 o PEF 80% Variabilidad PEF 20-30%
Persistente moderada	Síntomas diarios Los síntomas afectan la actividad normal diaria y el sueño	>1 vez a la semana	FEV_1 o PEF >60-<80% Variabilidad PEF >30%
Persistente grave	Síntomas continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV_1 o PEF ≤60% Variabilidad PEF >30%

TABLA 6.2 NIVELES DE GRAVEDAD CLÍNICA DEL ASMA EN EL NIÑO. CLASIFICACIÓN CLÍNICA			
	Exacerbaciones	**Síntomas con ejercicio**	**Función pulmonar**
Episódica ocasional	Infrecuentes 1 cada 4 o 6 semanas	Sibilancias leves ocasionales tras ejercicio intenso	FEV_1 80% Variabilidad PEF <20%
Episódica frecuente	Frecuentes > 1 cada 4 o 6 semanas	Sibilancias >1 vez a la semana tras ejercicio moderado	FEV_1 80% Variabilidad PEF <20% Prueba ejercicio positiva
Persistente moderada	Frecuente. Síntomas frecuentes intercrisis que afectan la actividad normal diaria y el sueño	Sibilancias >1 vez a la semana tras ejercicio mínimo	FEV_1 >70-80% Variabilidad PEF > 20 ≥30%
Persistente grave	Frecuentes. Síntomas continuos. Ritmo de actividad habitual y sueño muy alterados	Sibilancias frecuentes ante esfuerzo mínimo	FEV_1 <70% Variabilidad PEF >30%

nivel inferior de gravedad se efectuará con cautela. Antes de un cambio en el nivel de gravedad, hay que cerciorarse de que son adecuados (evidencia D): el uso de la medicación; la adhesión al tratamiento, la técnica de inhalación del dispositivo o los dispositivos que esté empleando en su tratamiento; y la conducta de evitación a desencadenantes inespecíficos (tabaco) y específicos (alergenos). Esta clasificación clínica protocolizada constituye un sistema de ayuda para la sistematización del tratamiento de dichos pacientes. No obstante, ello no debería sustituir la capacidad resolutiva del facultativo para tomar otras decisiones complementarias.

6.2 EN EL NIÑO

El tratamiento adecuado del niño asmático requiere un correcto diagnóstico y una clasificación de su gravedad. Ambos puntos son especialmente conflictivos en el lactante y en el niño incapaz de realizar un estudio funcional adecuado. Las clasificaciones habituales (GINA) se han concebido pensando en el adulto y no se adaptan bien a las características del niño, lo cual las hace complejas y poco útiles en el ámbito pediátrico. Clasificaciones realizadas por y para pediatras simplifican la cuestión[143]. La que figura en esta guía se sustenta en parte en otras propuestas efectuadas por distintas sociedades científicas de nuestro país. En niños menores de 5 años y en los que no es posible realizar una espirometría, sólo se tendrán en cuenta los síntomas. Se consideran cuatro estadios: asma episódica ocasional, asma episódica frecuente, asma persistente moderada y asma persistente grave (véase tabla 6.2).

7. TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE ASMA

7.1 EN EL ADULTO

7.1.1 Atención en el domicilio del paciente. El tratamiento de la crisis leve en el domicilio se realizará con un agonista adrenérgico-beta (AA-β_2) administrado mediante inhalador presurizado (IP), siempre que se observe una mejoría rápida y se cuente con los medios adecuados para su posible traslado a un hospital en caso de crisis grave. Algunos pacientes, que dispongan de plan de autotratamiento y sepan reconocer y evaluar los síntomas, pueden comenzar el tratamiento en su domicilio y acudir a un centro sanitario en caso de no mejorar. El tratamiento de la agudización asmática en el domicilio debe ir encaminado a la resolución de las crisis leves y moderadas. La evaluación clínica inicial es esencial para identificar a los pacientes con asma aguda grave (véase tabla 7.1), quienes, tras tratamiento inicial, deben ser remitidos al hospital.

7.1.2 Atención en consultas extrahospitalarias. Al igual que en el apartado anterior, los síntomas y signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital obligan a contactar con una unidad de transporte médico urgente ante la posibilidad de intubación y ventilación mecánica, así como traslado al hospital. En el resto de los casos, se administrarán conjuntamente AA-β_2 y bromuro de ipratropio, bien sea con 4 pulsaciones consecutivas cada 10 min y 3 veces, o en nebulización (salbutamol 2,5-5 mg, bromuro de ipratropio 0,5 mg). Se administrarán también esteroides sistémicos (metilprednisolona 40-60 mg o hidrocortisona 200 mg iv). El traslado al hospital se realizará con oxígeno y manteniendo la nebulización con AA-β_2. En aquellos casos sin signos de riesgo vital, la valoración de gravedad en función de la clínica (tabla 7.1) y del grado de obstrucción (PEF o FEV_1) permite establecer las siguientes pautas (figura 7.1).

– Crisis leve. AA-β_2 inhalados de acción corta: 4 inhalaciones de terbutalina (0,25 mg/inhalación o 0,5 mg/dosis polvo seco) o salbutamol (0,1 mg/inhalación) cada 10 min y 3 veces consecutivas. La estabilización del PEF a los 60 min y la mejoría clínica permiten el alta. El tratamiento en las siguientes horas, hasta ser valorado por su médico en 24-48 horas, debe incluir AA-β_2 inhalados de larga duración y AA-β_2 rápidos a deman-

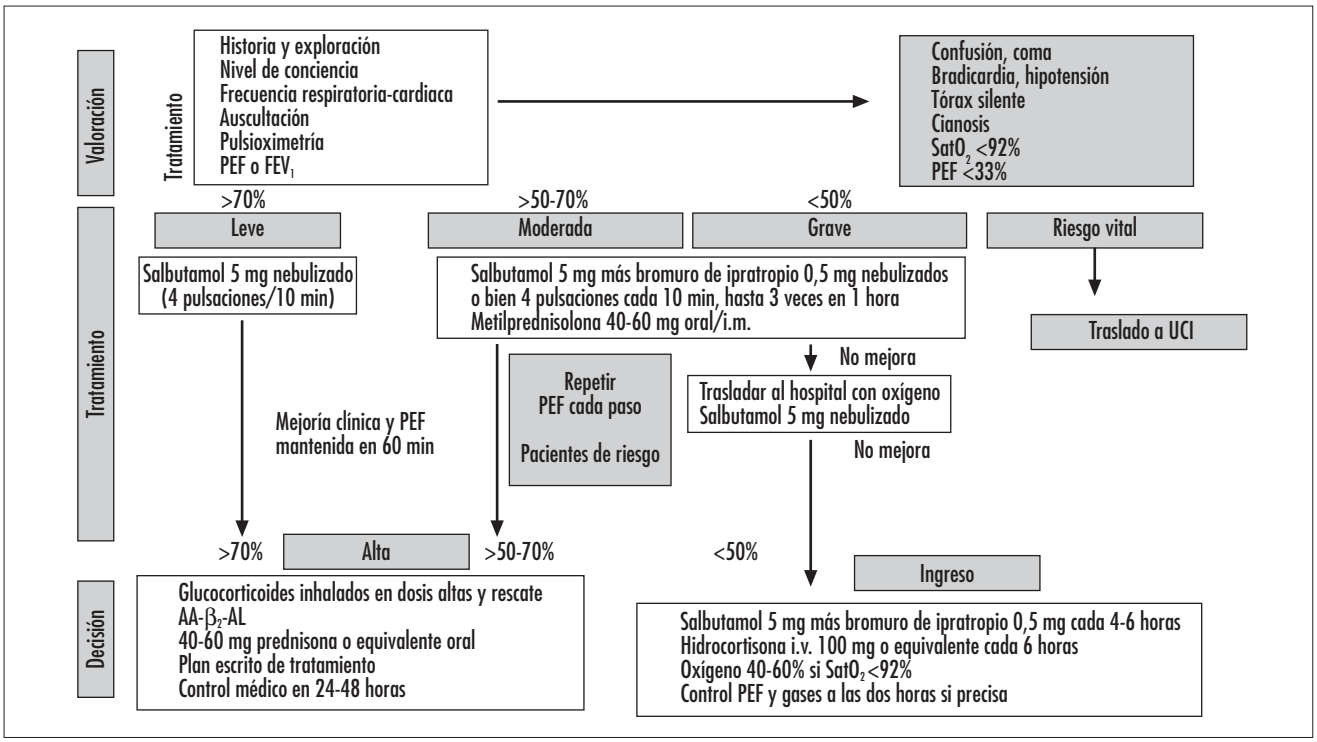


Figura 7.1 Algoritmo de tratamiento de la crisis de asma en consultas extrahospitalarias y de atención primaria

da, corticoesteroides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día).

– Crisis moderada-grave. Nebulización con AA-β_2 (salbutamol 2,5-5 mg) y bromuro de ipratropio (0,5 mg), esteroides sistémicos (metilprednisolona 40-60 mg o hidrocortisona 200 mg iv) y oxigenoterapia, si se dispone. A los 15-30 minutos se vuelve a evaluar. Si el PEF o el FEV_1 persiste entre el 50 y el 75%, debe administrarse nuevamente AA-β_2 hasta completar 3 veces. *Criterios de remisión al hospital* (evidencia B): presencia de signos de riesgo vital inminente; PEF o FEV_1 inferior al 33%; PEF o FEV_1 inferior al 50% o respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento; pacientes con sospecha de asma de riesgo vital: exacerbaciones recientes, ingreso previo en UCI, duración crisis >1 sem, o <2 h y problemas psicosociales[144], e imposibilidad de ser controlado médicamente en las siguientes 24 h.

7.1.3 Atención en el servicio de urgencias hospitalarias. La agudización asmática constituye un evento potencialmente letal si no es evaluada y tratada de forma adecuada. La valoración inicial debe encaminarse a confirmar el origen asmático de la crisis, establecer la gravedad e identificar a los pacientes de alto riesgo de asma letal. Deben examinarse en primer lugar los síntomas y signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital, y que obligan a contactar con las unidades de cuidados intensivos ante la posibilidad de intubación y ventilación mecánica: disminución del nivel de conciencia, obnubilación, coma; bradicardia, disritmia cardiaca, hipotensión; cianosis; tórax silente en la auscultación respiratoria. El siguiente paso en la valoración es la medición objetiva del grado de obstrucción y las alteraciones del intercambio gaseoso mediante la determinación del PEF o del FEV_1 y la pulsioximetría. Aunque otros aspectos de la crisis recogidos en la exploración y anamnesis inicial son importantes (véase tabla 7.1), sólo los criterios objetivos han mostrado un valor pronóstico significativo[145] (evidencia B). La medición del PEF se expresa en datos absolutos o referidos al mejor valor personal previo. De acuerdo con la medición del PEF o del FEV_1, se considerarán los siguientes límites (evidencia D):

– Leve: >70% o >300 L/min.
– Moderada: 50-70% o 150-300 L/min.
– Grave: 30-50% o <150 L/min.
– Muy grave: <33%.

La medición de la saturación de oxígeno ($SatO_2$) con el pulsioxímetro sirve de guía en el tratamiento. Una $SatO_2$ arterial inferior al 92% obliga a realizar una gasometría arterial. La radiografía de tórax sólo se realizará en aquellos casos en los que la anamnesis o la exploración física aporten datos sugestivos de patología añadida (neumonías, atelectasias por tapones de moco, neumotórax o neumomediastino), o en el paciente que no responda al tratamiento inicial. El tratamiento recomendado se muestra en la figura 7.2.

– Crisis leve. Se administrarán AA-β_2 inhalados de acción corta (salbutamol, 2,5-5 mg, o terbutalina, 10 mg). Si se utilizan IP, se realizarán 4 pulsaciones

TABLA 7.1

	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Disnea	Andar	Sentado	Hablando	
Hablar	Párrafos	Frases	Palabras	
Conciencia	Normal	Normal	Disminuida	Confuso
F. respiratoria	Aumentada	Aumentada	>30/min	
M. accesoria	Normal	Intercostal Esternocl.	Todos Aleteo nasal	M. paradójico
Sibilancias	Espiratorias	Insp.-Esp.	Insp.-Esp.	Silencio
F. cardiaca	<100	100-120	>120	Bradicardia
PEF	>70%	50-70%	33-50%	<33%
PaO_2	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg	
$SatO_2$	>95%	90-95%	<90%	
$PaCO_2$	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	

consecutivas de salbutamol (0,1 mg/inhalación) o terbutalina (0,25 mg/inhalación o 0,5 mg/dosis polvo seco) cada 10 min y 3 veces. Los estudios que comparan los efectos de dosis equiefectivas de AA-β_2 en IP o nebulizados durante una agudización grave de asma (AGA) muestran que el grado de broncodilatación conseguido es similar[146] (evidencia A). A los 30-60 min del tratamiento se valorará de nuevo el PEF: si se mantiene estable y no existen alteraciones clínicas, el paciente puede ser dado de alta.

– Crisis grave-moderada. La primera acción consiste en administrar oxígeno en concentraciones inspiratorias altas (40-60%), controlando que la $SatO_2$ sea siempre >92%. La utilización de flujos altos permite nebulizar fármacos inhalados en el caso de traslado en ambulancia mientras se llega al hospital. Los AA-β_2 de acción corta por vía inhalatoria (salbutamol 2,5-5 mg o terbutalina 10 mg) constituyen el tratamiento de elección de AGA, tanto por su eficacia como por la rapidez de acción broncodilatadora[147] (evidencia A). La utilización por vía parenteral, bien sea intravenosa o subcutánea, queda reservada para aquellas situaciones de deterioro del nivel de conciencia o fatiga muscular que impiden la correcta utilización de la vía inhalatoria. La pauta recomendada es de tres dosis consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 min en función de la respuesta o, en casos graves, la nebulización continua a un ritmo de 10 mg/h. La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con AGA o con pobre respuesta inicial a los AA-β_2, puede conseguir un aumento en el grado de broncodilatación obtenido[148] (evidencia A). La administración precoz de esteroides durante la AGA disminuye la mortalidad, los índices de admisión y las recaídas a corto plazo[149,150] (evidencia A). La dosis de esteroides recomendada es 100-200 mg de hidrocortisona al inicio o 40-60 mg de metilprednisolona. No se han demostrado efectos mejores con dosis altas, ni diferencias entre la administración intravenosa y oral (evidencia B). La utilización de corticoesteroides inhalados debe reanudarse tan pronto como sea posible, pero en ningún caso se ha mostrado que su utilización deba suponer la retirada de los primeros. La nebulización de corticoesteroides durante la crisis puede ser una alternativa (evidencia B).

– Mala respuesta al tratamiento. La valoración debe realizarse mediante la determinación del PEF o del FEV_1 y pulsioximetría a los 30 min. En aquellos pacientes en los que inicialmente existían alteraciones de la saturación, debe repetirse la gasometría arterial y realizarse una radiografía de tórax si no se produce mejoría inicial. La falta de respuesta clínica y funcional obliga a añadir otros broncodilatadores. La administración de sulfato de magnesio, en dosis única de 1,2-2 g durante 20 min, ha mostrado un efecto beneficioso en las crisis más graves[151] (evidencia A). La administración de aminofilina (5 mg/kg durante 20 min) constituye otra alternativa terapéutica.

– Decisión final. Tras el tratamiento inicial, debe evaluarse nuevamente la respuesta. La mejoría clínica y funcional (PEF o FEV_1 >70%) en pacientes sin factores de riesgo de asma de riesgo vital permite el alta. El tratamiento al alta debe incluir AA-β_2 inhalados de larga duración y AA-β_2 rápidos a demanda, corticoesteroides

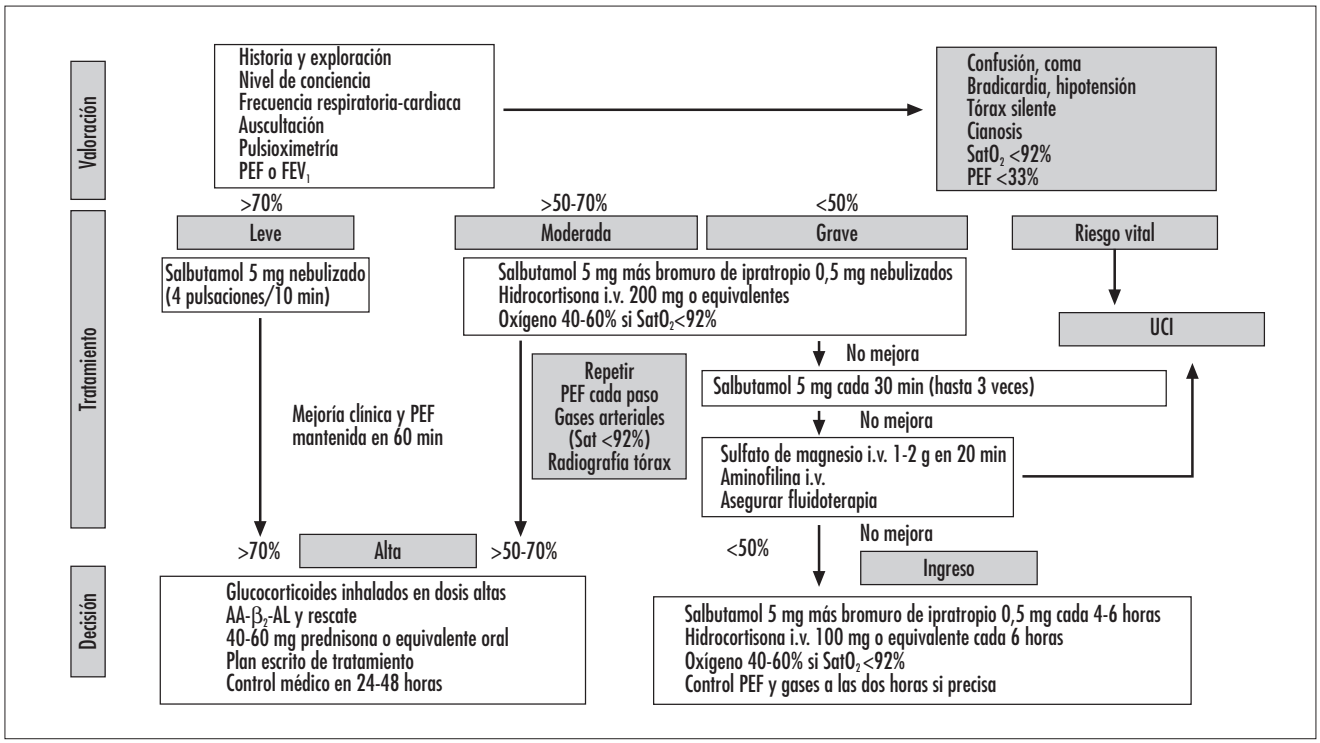


Figura 7.2. *Algoritmo de tratamiento de la crisis asmática en el hospital*

inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día). En caso de que no haya mejoría (PEF o FEV_1<50% o deterioro progresivo en el PEF), se procederá a contactar con la UCI si la gravedad lo requiere. Las causas que justifican el ingreso en la UCI son: necesidad de intubación y ventilación mecánica; deterioro progresivo del nivel de conciencia o fatiga muscular; parada cardiaca o respiratoria; insuficiencia respiratoria global (pH <7,3; PaO_2 <60 mmHg o $PaCO_2$ >45 mmHg) a pesar del tratamiento con oxígeno en concentraciones altas (FiO_2 >50%).

7.2. EN EL NIÑO

7.2.1. Valoración de la crisis. Las agudizaciones se caracterizan por episodios de aumento de tos, sibilancias y disnea, reversibles con fármacos broncodilatadores. Antes de iniciar el tratamiento, hay que realizar una historia clínica dirigida (agudizaciones previas, factores de riesgo, ingresos anteriores en el hospital y en UCIP, duración de la crisis, posibles desencadenantes, tratamiento de base, consumo de broncodilatadores, broncodilatadores administrados en la crisis, últimas dosis, etc.). Durante el tratamiento de las crisis moderadas y graves, se requieren valoraciones frecuentes (exploración física, frecuencia cardiaca y respiratoria, $SatO_2$) para evaluar la respuesta al tratamiento (evidencia D). En niños mayores de 6-8 años, se recomienda monitorizar el PEF durante las agudizaciones leves y moderadas (evidencia D)[152].

7.2.2. Tratamiento.

Oxígeno. Obligatorio cuando la $SatO_2$ es inferior a 91%. Suspender cuando la $SatO_2$ (sin aporte de oxígeno) sea superior a 94% (evidencia D).

Agonistas adrenérgicos-beta de corta acción. El protocolo de 3 administraciones de salbutamol (0,2-0,4 mg) a intervalos de 20 min es seguro y eficaz como tratamiento inicial. Hay que modificar las dosis y los tiempos con relación a la gravedad de la crisis y a la respuesta al tratamiento (evidencia D).

– En mayores de 1 año de edad, es igual de eficaz administrar salbutamol en inhalador presurizado con cámara espaciadora que con nebulizador[152].

– En niños de entre 2 y 4 años, la fracción pulmonar disponible del fármaco (depósito pulmonar, 5,4%) es menor que entre los de 5 y 8 años (9,6-11,1%), lo que sugiere que a menor edad, mayor debe ser la dosis a administrar (evidencia B)[152].

– La vía inhalatoria es la óptima para administrar AA-β_2. La vía subcutánea y la intravenosa no son superiores a la vía inhalatoria, y deben reservarse exclusivamente para niños con nula capacidad de colaboración (evidencia B).

Glucocorticoides (GC). Se recomienda el tratamiento precoz con GC cuando el enfermo no responde de forma rápida y completa a AA-β_2 inhalados (evidencia A)[152,153]. La prednisona oral, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso, es segura y eficaz (evidencia A).

– Los GC inhalados deben introducirse de forma precoz en las agudizaciones (evidencia A). No existen evi-

dencias suficientes para recomendar el tratamiento exclusivo con GC inhalados en las crisis asmáticas (evidencia A)[154].

– En los niños incapaces de aceptar la vía oral para la administración de GC, pueden administrarse por vía inhalatoria o intramuscular (evidencia C).

Bromuro de ipratropio. Se recomienda su uso en las unidades de urgencias, asociado a salbutamol, en crisis moderadas y graves (inhalado, en dosis de 0,5 mg, asociado a la 2.ª y 3.ª tanda de salbutamol)[155]. Para prevenir una hospitalización, se necesita tratar 12 niños[152].

Sulfato de magnesio. Debe considerarse su administración en niños con crisis asmáticas graves, además de las medidas anteriores[153,156]. No se han observado efectos adversos con dosis intravenosas de 25-75 mg/kg (dosis máxima 2,5 g) (evidencia B).

7.3 CRITERIOS DE ALTA HOSPITALARIA

Los criterios utilizados para decidir el momento de alta hospitalaria dependen, por un lado, de la respuesta clínica y funcional al tratamiento administrado, y por otro, de las condiciones individuales[157]. No existen evidencias suficientes que avalen la utilidad de los criterios habitualmente empleados, que se basan en recomendaciones consensuadas entre expertos (evidencia D). Éstos son: mejoría significativa de los síntomas asmáticos por los que ingresó el paciente, que puede deambular sin disnea; no precisa medicación de rescate, y el tiempo transcurrido entre cada administración es superior a 4 horas; la exploración física es normal o casi normal; el FEV_1 o el PEF es superior al 70% de su valor teórico o del mejor valor personal y la variabilidad diaria es menor del 25%; la $SatO_2$ es superior al 90%; no precisa tratamiento administrado por vía intravenosa y el administrado por vía inhalatoria lo realiza correctamente. Aunque estos criterios suponen la resolución casi completa de la crisis, existen algunos estudios (evidencia B) que demuestran que no existe una tasa mayor de recaídas en caso de alta precoz con remisión incompleta de los síntomas y de la función pulmonar[158]. En el momento del alta hospitalaria, todos los pacientes deben disponer de un plan escrito en el que se informe del tratamiento y las acciones a realizar en caso de deterioro, al tiempo que se asegura un seguimiento médico en al menos 24-48 horas tras el alta. Los pacientes deben conocer los conceptos básicos de su enfermedad, los factores agravantes y las características de las distintas opciones terapéuticas. Es asimismo fundamental asegurar la realización correcta de las maniobras inhalatorias y la utilización de los medidores de PEF.

8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO

8.1 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE CONTROL

El primer *objetivo del tratamiento* del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad. Dicho control tiene que alcanzarse lo más pronto posible y debe permitir realizar, tanto al adulto como al niño, todas las actividades cotidianas sin limitaciones, incluyendo las deportivas. Otros objetivos son prevenir la aparición de obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad por asma. Para conseguir estos objetivos, se debe seguir una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado con arreglo a la gravedad del asma, con el menor número de medicamentos y la menor dosis posible, junto con medidas de supervisión, de control ambiental y de educación del paciente y/o de su familia[159].

El *control del asma* puede lograrse en la mayoría de los pacientes, y podría establecerse tras alcanzar los siguientes criterios (evidencia D): ausencia o mínimos síntomas crónicos (diurnos, nocturnos y con esfuerzo); no limitación de la actividad habitual (física, laboral, escolar y social); ausentes o mínimas exacerbaciones, sin necesidad de visitas de urgencia o ingresos hospitalarios; función pulmonar normal, o casi (FEV_1 o PEF >80% y/o variabilidad del PEF <20%); ausencia o mínimo uso de medicación de rescate (agonistas adrenérgicos-beta); ausentes o mínimos efectos adversos ocasionados por los fármacos. Es necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen dichos criterios. En la tabla 8.1 se muestran las preguntas a realizar en su seguimiento (evidencia D).

8.2 EN EL ADULTO

La medicación empleada en el asma se utiliza para prevenir, mejorar los síntomas y la obstrucción al flujo aéreo, e incluye fármacos controladores (tratamiento de mantenimiento) y sintomáticos o de rescate. Estos fármacos pueden administrarse por diferentes vías (inhalada, oral y parenteral). La mayor ventaja de la vía inhalatoria es que el fármaco alcanza directamente la vía aérea en alta concentración, y es, por tanto, más efectivo en la zona al tiempo que reduce los efectos sistémicos. La elección del tratamiento farmacológico debe realizarse según la gravedad del asma (tabla 8.2).

8.2.1 Asma intermitente. No se recomienda medicación controladora a diario, sino el empleo «a deman-

TABLA 8.1 PREGUNTAS RECOMENDADAS PARA ESTABLECER EL GRADO DE CONTROL DEL ASMA

- ¿Ha tenido síntomas durante el día o la noche?
- ¿Ha tenido crisis, acudido a urgencias o ingresado en el hospital?
- ¿Ha precisado más medicación de la que tiene prescrita?
- ¿Ha disminuido o abandonado su actividad habitual (física, laboral, escolar y social)?
- ¿Ha disminuido su PEF?
- ¿Ha tenido algún problema por causa de la medicación?

TABLA 8.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO EN EL ASMA DEL ADULTO, SEGÚN SU NIVEL DE GRAVEDAD CLÍNICA.

En todos los niveles se añadirá, como medicación de rescate administrada a demanda, un AA-β_2 de corta duracion[1]

Intermitente leve	1. AA-β_2 de corta duración[1] inhalado (a demanda)
Persistente leve	1. Glucocorticoide inhalado[2] (< 500 µg/día). 2. A considerar en algunos casos, cambio por un antagonista de los receptores de los leucotrienos[3]
Persistente moderada	1. Glucocorticoide inhalado[2] (200-1.000 µg/día) junto con AA-β_2 de larga duración[4] inhalado. 2. A considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de los leucotrienos[3] (para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados)
Persistente grave	1. Glucocorticoide inhalado[2] (>1.000 µg/día) junto con AA-β_2 de larga duración[4] inhalado. 2. A considerar en algunos casos añadir: • Antagonista de los receptores de los leucotrienos[3] (si ausencia de respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados). O, • Teofilina de liberación retardada (si ausencia de respuesta al tratamiento anterior) 3. Añadir glucocorticoide oral[5], si control clínico insuficiente, valorando riesgo-beneficio

[1]Salbutamol, terbutalina. [2]Budesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida), ciclesonida (mitad de las dosis de budesonida). [3]Montelukast, zafirlukast. [4]Salmeterol, formoterol. [5]Prednisona, metilprednisolona, deflazacort.

TABLA 8.3 AGONISTAS ADRENÉRGICOS-BETA ADMINISTRADOS POR VÍA INHALATORIA

	Cantidad por inhalación (µg)		Tiempo del efecto (min)		
Fármaco	**Inhalador presurizado**	**Polvo seco**	**Inicio**	**Máximo**	**Duración**
Acción corta:					
Salbutamol	0,1	–	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	0,25	0,5	3-5	60-90	180-360
Fenoterol	0,05	0,2	3-5	60-90	180-360
Acción larga:					
Formoterol	0,012	0,009-0,0045	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	0,25	0,5	20-45	120-240	660-720

da» de un agonista adrenérgico-beta de acción rápida (AA-β_2-AR) inhalado (evidencia A) (tabla 8.3). Pacientes con asma intermitente pero con exacerbaciones graves podrían tratarse como los que padecen asma persistente moderada (evidencia D). Antes de la realización de un esfuerzo, los AA-β_2-AR constituyen la medicación de elección[160].

8.2.2 Asma persistente leve. Precisa medicación controladora cada día. La terapia fundamental son los glucocorticoides inhalados (GCI) (evidencias A). La dosis habitual oscila entre 200 y 500 µg/día de budesonida o equivalente (tabla 8.4), dividida en 1 o 2 administraciones diarias (evidencia B). Puede considerarse el empleo de un antagonista de los receptores de los leucotrienos (ARLT), montelukast o zafirlukast, en lugar de GCI, cuando éstos no puedan administrarse por alguna razón (incumplimiento terapéutico, técnica de inhalación defectuosa, efectos secundarios en la vía aérea superior) (evidencia B). Además, como medicación de rescate, se emplearán los AA-β_2-AR administrados a demanda por el propio paciente.

TABLA 8.4 DOSIS EQUIPOTENCIALES ESTIMADAS PARA LOS ESTEROIDES INHALADOS

Fármaco	Dosis bajas (µg)	Dosis medias (µg)	Dosis elevadas (µg)
Beclometasona	200-500	500-1.000	> 1.000
Budesonida	200-400	400-800	> 800
Fluticasona	100-250	250-500	> 500
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	> 2.000
Triamcinolona	400-1.000	1.000-2.000	> 2.000
Ciclesonida*	100-200	200-400	> 400

*De próxima comercialización en España.

8.2.3 Asma persistente moderada. Requiere medicación controladora diaria. El tratamiento de elección es una combinación de GCI (de 200 a 1.000 μg/día de budesonida o equivalente; véase tabla 8.4) y agonistas adrenérgicos-beta de acción larga (AA-β_2-AL) dos veces al día (evidencias A)[161,162]. Ambos fármacos se pueden administrar combinados en un solo inhalador, de los que existen diversas presentaciones (formoterol más budesonida o salmeterol más fluticasona), en diferentes concentraciones y con diferentes sistemas de inhalación (de polvo multidosis e inhalador presurizado). En situaciones de insuficiente control de la enfermedad, se puede considerar la adición de un ARLT, como terapia antinflamatoria coadyuvante, a fin de no incrementar o incluso disminuir dosis elevadas de GCI[163,164] (evidencia B). Además, se emplearán los AA-β_2-AR administrados a demanda por el propio paciente, como medicación de rescate.

8.2.4 Asma persistente grave. Requiere varios fármacos controladores diarios, con GCI en dosis altas (>1.000 μg/día de budesonida o equivalente) junto a AA-β_2-AL dos veces al día. En ocasiones puede conseguirse un mejor control clínico repartiendo la dosis de GCI en 4 tomas diarias[165,166] (evidencia A). Los ARLT o teofilinas de liberación retardada pueden añadirse a los fármacos previos si no existe un buen control. Como última opción, y en casos cuidadosamente seleccionados de asma grave refractaria al tratamiento propuesto (véase capítulo 12.3), pueden añadirse glucocorticoides orales (prednisona, metilprednisolona, deflazacort), en dosis única matinal y en la menor cantidad posible que mantenga controlada la enfermedad. Por el momento no existen evidencias convincentes que aconsejen añadir inmunomoduladores con el objeto de disminuir las dosis de glucocorticoides orales. Como siempre, se emplearán los AA-β_2-AR administrados a demanda por el propio paciente, como medicación de rescate.

8.2.5 Reducción-mantenimiento de la terapia controladora. Dada la naturaleza crónica y el curso variable de la enfermedad, su tratamiento también debe ser flexible. Por tanto, debe ser *actualizado* o *revalorado* de forma periódica, cada 3 y 6 meses (evidencia D). Un mismo paciente puede *subir* o *bajar* de un nivel a otro, en función de la respuesta al tratamiento. Ante el fracaso terapéutico y antes de *subir* un peldaño, se confirmará el buen cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la evitación de factores desencadenantes, además de revisar los otros aspectos educativos. El control del asma debe alcanzarse y mantenerse durante al menos 3 meses antes de iniciar el aconsejable descenso de la medicación. Éste será gradual, con reducción progresiva de la medicación, hasta alcanzar la mínima cantidad de tratamiento necesario para mantener al paciente bien controlado. La dosis de GCI puede reducirse aproximadamente en un 25% cada 3 meses. Se considerará la retirada de los AA-β_2-AL en aquellos pacientes bien controlados, que estén recibiendo dosis bajas de GCI.

Aunque no existe evidencia, en el tratamiento del asma de presentación estacional se aconseja el empleo de los fármacos preventivos antes del inicio de la estación o cuando se presente el primer síntoma, y retirarlos al final de aquélla (evidencia D).

8.3 EN EL NIÑO

En función de la anterior clasificación clínica (capítulo 6.2), se puede establecer el siguiente plan de tratamiento farmacológico de mantenimiento (tabla 8.5)[41,167]:

TABLA 8.5 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO EN EL ASMA DEL NIÑO, SEGÚN NIVEL DE GRAVEDAD CLÍNICA

En todos los niveles se añadirá, como medicación de rescate administrada a demanda, un AA-β_2 de corta duración[1].	
Episódica ocasional	1. AA-β_2 de corta duración[1] inhalado (a demanda)
Episódica frecuente	1. Glucocorticoide inhalado[2] (< 200 μg/día). 2. A considerar en algunos casos, cambiar por antagonista de los receptores de leucotrienos[3]
Persistente moderada	1. Glucocorticoide inhalado[2] (200-400 μg/día) junto con AA-β_2 de larga duración[4] inhalado 2. A considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de leucotrienos[3] (para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados)
Persistente grave	1. Glucocorticoide inhalado[2] (400-800 μg/día) junto con AA-β_2 de larga duración[4] inhalado 2. A considerar en algunos casos añadir: •Antagonista de los receptores de leucotrienos[3] (si ausencia de respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados). O, • Teofilina de liberación retardada (si ausencia de respuesta al tratamiento anterior) 3. Añadir glucocorticoide oral[5] (<10 mg/día), si control clínico insuficiente, valorando riesgo-beneficio)

[1]Salbutamol, terbutalina. [2]Budesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida), ciclesonida (mitad de las dosis de budesonida).
[3]Montelukast. [4]Salmeterol, formoterol. [5]Prednisona, metilprednisolona, deflazacort.

8.3.1 Asma episódica ocasional. Se administrará un agonista adrenérgico-beta de acción rápida (AA-β_2-AR) por vía inhalada, a demanda, es decir, sólo en caso de síntomas (evidencia A para niños mayores de 12 años, B para niños de 5 a 12 años y D para niños menores de 5 años). El uso frecuente de AA-β_2-AR en un niño obliga a revisar el nivel de gravedad y tratamiento de su enfermedad (evidencia B para >12 años, D para niños de 5-12 años, D para niños <5 años)[41]. Respecto a la eficacia terapéutica, no existen diferencias entre nebulizadores o inhaladores con cámara de inhalación, si se usan correctamente.

8.3.2 Asma episódica frecuente. El fármaco de elección es el glucocorticoide inhalado (GCI), en dosis inferiores a los 200 µg/día de budesonida o equivalente (tabla 8.4). Puede considerarse el empleo de antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) en lugar de GCI, cuando éstos, por alguna razón, no puedan administrarse (incumplimiento terapéutico, técnica de inhalación defectuosa, efectos secundarios en la vía aérea superior) o en enfermos con marcado componente de asma al ejercicio. Se empleará un AA-β_2-AR inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate (evidencia A para niños >12 años, B para niños de 5-12 años).

8.3.3 Asma persistente moderada. La primera elección es el GCI en dosis medias de 200-400 µg/día de budesonida o equivalente (tabla 8.4), solo o combinado con un agonista adrenérgico-beta de acción larga (AA-β_2-AL) dos veces al día (evidencias A). Los AA-β_2-AL deben considerarse una alternativa al aumento de dosis de esteroides y deberían usarse como terapia acompañante en dosis moderadas y altas de esteroides en el control de los síntomas persistentes de asma (evidencias A)[168]. Puede considerarse la adición de un ARLT para no incrementar la dosis de GCI si existe un control insuficiente de la enfermedad (evidencia B)[169]. Como siempre, se empleará un AA-β_2-AR inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.

8.3.4 Asma persistente grave. Se utilizarán dosis elevadas de GCI, entre 400 y 800 µg/día de budesonida o equivalente (tabla 8.4), junto con un AA-β_2-AL (evidencia D para niños >12 años y de 5 a 12 años). Los ARLT o la teofilina de liberación retardada pueden añadirse a los fármacos previos si no existe un buen control. Si el paciente persiste insuficientemente controlado y antes de iniciar tratamiento con glucocorticoide sistémico, debe considerarse su reevaluación por un especialista. En estos casos, y en niños de 5-12 años, no se deberían sobrepasar los 10 mg/día de glucocorticoides orales (evidencia D). Se emplearán los AA-β_2-AR inhalados administrados a demanda, como medicación de rescate.

8.4 INHALADORES Y NEBULIZADORES

Se pueden emplear distintas vías de administración de fármacos para el tratamiento del asma: oral, inhalada y parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa). No obstante, por sus ventajas, la vía inhalatoria es la de primera elección[170,171]. Sin embargo, su principal inconveniente es la dificultad de la técnica de inhalación con los dispositivos inhaladores (véase la tabla 8.6). De empleo común son (tabla 8.7) el inhalador presurizado (IP), el inhalador de autodispara, el IP junto con la cámara de inhalación, los dispositivos de polvo y los nebulizadores. La principal desventaja del IP es que requiere una correcta coordinación entre la pulsación y la inhalación. El uso de cámaras espaciadoras hace innecesaria la coordinación y mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial[172] (evidencia A), reduce el depósito de partículas del fármaco en la boca y orofaringe, y disminuye la tos y la posibilidad de candidiasis oral que puede asociarse al uso de glucocorticoides inhalados (evidencia A), disminuye la biodisponibilidad sistémica y el riesgo de efectos sistémicos[173] (evidencia B). Los inhaladores de polvo no requieren propelente. La técnica de inhalación es diferente a la de los IP, y es en general más fácil. Cada uno de los dispositivos tiene unas características propias (tabla 8.8) que deben tenerse en cuenta en el

TABLA 8.6 ESTUDIOS QUE RECOGIERON EL PORCENTAJE DE LOS SUJETOS QUE REALIZARON CORRECTAMENTE LA TÉCNICA DE INHALACIÓN CON DISTINTOS DISPOSITIVOS

	Inhalador presurizado	IP+CI	Dispositivo de polvo
Plaza 1997[186]			Turbuhaler 28%*
Plaza 1998[187]	9%		
Giner 2002[176]	16% (73%)	10% (69%)	Turbuhaler 24% (77%) Accuhaler 27% (80%)
Serra-Batlles 2002[188]			Turbuhaler (90%) Accuhaler (93%)
Haro 2002[178]	19% (42%)		Turbuhaler 32% (70%)
Carrión 2000[189]	25%	32%	42%

Entre paréntesis valores tras sesión de adiestramiento. *: en personal sanitario (médicos plantilla, médicos residentes, enfermería).
IP+CI: inhalador presurizado + cámara de inhalación.

TABLA 8.7 MODELOS DE DISPOSITIVOS Y DISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS. (HASTA ABRIL DE 2003)

Accuhaler®	Salmeterol, fluticasona, salmeterol + fluticasona, salbutamol*
Aerolizer®	Budesonida, formoterol
Easyhaler®	Beclometasona
Turbuhaler®	Terbutalina, budesonida, formoterol y budesonida + formoterol
Inhalador presurizado	Salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, fluticasona +salmeterol
IP autodisparo	Beclometasona Autohaler®**, budesonida EasyBreath®

*No disponible en España.
**Utiliza como propelente el HFA, que proporciona un aerosol con partículas más pequeñas y aporta un mayor depósito de fármaco en el pulmón[190].

TABLA 8.8 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DIFERENTES DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN

Dispositivo	Ventajas	Limitaciones
Inhalador presurizado	• Pequeños y ligeros • Percepción de la inhalación • Buena relación coste-beneficio	• Difícil coordinación entre la inspiración y el disparo (excepto IP de autodisparo) • Efecto frío-freón • Sin control de dosis • Utilización de propelentes • Influenciables a temperaturas extremas • Uso preferible con cámara de inhalación (excepto IP de autodisparo)
Inhalador presurizado + cámara de inhalación	• No coordinación inspiración-pulsación • Aumenta el depósito pulmonar de fármaco • Disminuye candidiasis orales	• Tamaño y portabilidad • Variedad e incompatibilidad de modelos para inhalador presurizado
Dispositivo de polvo	• Pequeños y ligeros • Técnica de utilización más sencilla • Control de dosis • No utilizan propelentes • En diversos estudios los preferidos por los pacientes • Pueden utilizarse en pacientes traqueostomizados	• Necesitan un flujo inspiratorio mínimo • Elevado impacto orofaríngeo y mayores efectos secundarios
Nebulizador	• Facilidad de inhalación • Indicados en pacientes críticos • Posibilidad de administración de dosis altas	• Procedimiento lento • Poca portabilidad • Escaso control de la dosis administrada • Precisan fuente de energía • Limpieza y mantenimiento entretenido • Posibilidad de broncoconstricción

momento de su prescripción. Un aspecto fundamental en la utilización de los dispositivos de inhalación es que sus usuarios deben estar adecuadamente adiestrados[174-178]. Para ello, una vez elegido el dispositivo, hay que explicarles sus características y técnica apropiada de inhalación, mostrarles cómo se usa, pedirles que realicen las maniobras de inhalación (con un dispositivo placebo) y corregir los posibles errores. En caso de no demostrar una técnica correcta, se debe contemplar la posibilidad de cambio del dispositivo. Además, siempre que sea posible, se les supervisará su destreza en las sucesivas visitas de control (al respecto, véase la tabla 11.2). En niños, las recomendaciones para la utilización de los dife-

TABLA 8.9 SISTEMAS DE INHALACIÓN EN NIÑOS		
Edad	**Preferente**	**Alternativa**
<4 años	• Inhalador presurizado con cámara espaciadora y mascarilla facial	Nebulizador con mascarilla facial
De 4 a 6 años	• Inhalador presurizado con cámara espaciadora	Nebulizador con mascarilla facial
>5 años	• Dispensador de polvo seco • Inhalador presurizado activado por inspiración • Inhalador presurizado con cámara espaciadora	Nebulizador con boquilla

Modificada de GINA[1].

rentes dispositivos de inhalación se exponen en la tabla 8.9[1,179]. En la actualidad se considera que los nebulizadores no son los dispositivos de elección para el tratamiento de mantenimiento habitual y deberían reservarse para situaciones especiales (en urgencias, por ejemplo).

8.5 INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia con alergenos se ha aplicado a enfermedades mediadas por IgE, y consiste en la administración de dosis crecientes de un alergeno para disminuir la sensibilidad a éste. Durante años se ha usado de forma empírica en pacientes con asma. Recientemente, varios estudios han sugerido que podría tener algún beneficio en pacientes con asma alérgica[180,181]. Una revisión Cochrane[182] que analizó 54 ensayos clínicos aleatorizados confirmó la eficacia de esta terapia en asma monoalérgica, con reducción de los síntomas, la necesidad de medicación y la hiperrespuesta bronquial específica e inespecífica (evidencia A). Los alergenos usados en los estudios revisados incluyen ácaros, pólenes, epitelio de animales y hongos. Los beneficios en estos ensayos clínicos analizados eran obtenidos frente a placebo, no existiendo estudios que comparen inmunoterapia frente a tratamiento convencional. No obstante, todavía existen algunas cuestiones no resueltas: no se conoce qué asmáticos se benefician más; la frecuencia de dosis y la duración de la terapia no están bien establecidas; no existen datos de la relación coste-efectividad en comparación con la farmacoterapia convencional y los extractos alergénicos no se fabrican de forma homogénea.

Puede provocar *efectos secundarios* locales (en el lugar de la inyección del extracto) y, ocasionalmente, reacciones sistémicas graves, incluidas crisis graves de asma y reacciones anafilácticas que pueden poner en peligro la vida. Con toda la información disponible en el momento actual, debe considerarse solamente, después de realizar una evitación ambiental estricta y un tratamiento farmacológico adecuado, en aquellos asmáticos sensibilizados a un solo alergeno, que no consigan un buen control de los síntomas y que no presenten una forma grave de la enfermedad (el FEV_1 debe estar por encima del 70% del teórico). Se debe administrar por personal entrenado, y en centros que dispongan de medios para tratar de forma inmediata las posibles complicaciones graves que puedan surgir[183-185].

9. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

9.1 MEDIDAS DE EVITACIÓN A LA EXPOSICIÓN DE ALERGENOS

El contacto con neumoalergenos a los que el asmático es sensible estimula la reacción inflamatoria bronquial e induce la aparición de exacerbaciones. Por ello se ha considerado importante reducir la exposición a dichos alergenos para mejorar el control del asma. Sin embargo, la evidencia que existe sobre la utilidad de estas medidas es escasa. El control ambiental es complejo, difícil y muchas veces caro. Los alergenos que podemos intentar controlar son los ácaros, epitelios, hongos, pólenes y residuos de cucarachas.

9.1.1 Ácaros. Las medidas físicas para intentar reducir el número de ácaros en la habitación del paciente son las más útiles: el uso de cobertores antiácaros para el colchón y la almohada constituye la medida más eficaz (evidencia B)[191]. Otras formas de reducir la cantidad de ácaros, como lavar sábanas, mantas y cortinas con agua caliente a más de 60 ºC, reducir la humedad interior de la casa por debajo del 50%, retirar alfombras y moquetas, evitar la presencia de juguetes que acumulan polvo (como los peluches) y libros en la habitación, y ventilar suficientemente la casa, sobre todo el dormitorio[192], tienen un nivel de evidencia menor. El uso de acaricidas químicos puede ser incluso perjudicial para el control del asma[191,193].

9.1.2 Hongos. Algunos autores aconsejan reducir la humedad ambiental, evitar el uso de humidificadores y, en ocasiones, aplicar pinturas antifúngicas en las paredes húmedas. En algunas zonas del mundo, los hongos, especialmente la *Alternaria*, constituyen el alergeno más importante para el desarrollo de asma (similar a los ácaros en las zonas más húmedas). Sin embargo, existen pocas evidencias sobre la utilidad de aplicar

medidas preventivas para mejorar el control del asma en este caso[194].

9.1.3 Alergenos animales. Todos los animales de sangre caliente, incluidos pequeños roedores y pájaros, desprenden productos potencialmente alergénicos. La mejor medida es retirar las mascotas del domicilio de todo alérgico a las mismas. Debe tenerse en cuenta que, tras la salida del animal, pueden transcurrir varios meses antes de que el paciente experimente una mejoría clínica evidente[195]. Si resulta difícil deshacerse de la mascota, al menos se debe impedir su entrada en el dormitorio del paciente, para lo cual se recomienda mantener la puerta del dormitorio siempre cerrada, retirar alfombras y moquetas que acumulen los residuos orgánicos del animal y bañarlo semanalmente[196]. Desgraciadamente, existen pocos estudios que avalen estas medidas[197].

9.1.4 Cucarachas. En otros países se ha comprobado que los pacientes que viven en casas infestadas de cucarachas padecen asma con más frecuencia y de mayor gravedad[198]. Los insecticidas químicos son muy irritantes, por lo que se deben utilizar con precaución y nunca exponiendo al paciente. Se recomienda utilizar venenos como el ácido bórico o trampas especiales; sin embargo, estas medidas no son completamente eficaces[199].

9.1.5 Pólenes. El paciente debe estar informado sobre cuál es la época de polinización de las plantas a las que es alérgico y evitar, durante estas épocas, las actividades al aire libre, sobre la hierba, excursiones al campo, etc. Ha de mantener las ventanas cerradas durante la noche y, si viaja en automóvil, hacerlo siempre con las ventanillas cerradas; es útil el uso de aire acondicionado con filtro antipólenes.

9. 2. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

El tabaco es un factor que predispone a la agudización asmática y dificulta el buen control terapéutico de la enfermedad. La intervención en cuanto a la prevención y el tratamiento del tabaquismo en el asma se basa en las siguientes pautas:

– *Informar al entorno del paciente* de que el humo del tabaco es perjudicial para su enfermedad[200,201].

– *Aconsejar el abandono del consumo del tabaco a los fumadores activos* (evidencia A). El consejo no debería prolongarse durante más de cinco minutos (*intervención mínima*) y conviene preguntar en cada visita al paciente por su estado de tabaquismo. El profesional sanitario se ofrecerá para ayudarle a realizar un intento de abandono y le informará de que existen métodos para facilitarlo[202].

– En aquellos asmáticos fumadores que quieran realizar un decidido intento de abandono, hay que *determinar su grado de dependencia* a la nicotina. Para ello se les planteará tres preguntas: número de cigarrillos diarios, tiempo transcurrido desde que se levanta hasta que consume el primer cigarrillo y cuál es el que más necesita. Si las respuestas son 20 o más cigarrillos diarios, menos de 30 minutos y que el que más necesita es el primero del día, el paciente muestra una alta dependencia a la nicotina. En este caso es muy recomendable que el paciente inicie un tratamiento farmacológico de ayuda para dejar de fumar. La SEPAR ha redactado normativas de tratamiento del tabaquismo con recomendaciones terapéuticas[202,203].

9.3. EVITACIÓN DE FÁRMACOS DESENCADENANTES

9.3.1 Ácido acetilsalicílico y otros antinflamatorios no esteroideos (AINE). Entre un 4 y un 28% de los adultos con asma (excepcionalmente en niños), particularmente los afectados de pólipos nasales y sinusitis, son susceptibles de padecer exacerbaciones en relación con la ingestión de una aspirina u otros AINE (véase capítulo 12.4). Las exacerbaciones acostumbran a ser graves, e incluso pueden ser mortales. Se recomienda evitar estos fármacos en asmáticos adultos, y están absolutamente contraindicados en los que presentaron episodios previos de intolerancia, incluso aunque no cursasen con síntomas asmáticos. Cuando se precise tratamiento analgésico se puede administrar: *paracetamol,* sin superar 1 g por dosis, ya que un 4-10% de estos enfermos pueden presentar crisis (en general leves), *dextropropoxifeno, codeína, tramadol, trilitrato* y *derivados mórficos.* Cuando se requiera tratamiento antinflamatorio de corta duración se utilizarán los *inhibidores selectivos de la COX-2* (celecoxib, rofecoxib) o *glucocorticoides*. El *salsalato* es una alternativa a la aspirina y AINE, si bien debe utilizarse con cuidado y realizando previamente una prueba de tolerancia con dosis crecientes en un servicio especializado. En la actualidad, la *desensibilización a la aspirina* ha caído en desuso.

TABLA 9.1 FÁRMACOS ASOCIADOS CON LA INDUCCIÓN DE BRONCOESPASMO

- Ácido acetilsalicílico
- Betabloqueadores
- AINE
- Cocaína
- Contrastes radiológicos
- Dipiridamol
- Heroína
- Hidrocortisona
- IL-2
- Fármacos nebulizados
  - Beclometasona
  - Pentamidina
  - Propelentes
- Nitrofurantoína
- Propafenona
- Protamina
- Vimblastina

9.3.2 Betabloqueadores. Tanto si son administrados por vía oral como tópica (conjuntival) pueden causar broncoespasmo o aumentarlo en pacientes que padecen asma. Deben evitarse, y si se usan, exige una supervisión adecuada del paciente. El betaxolol parece ser el más seguro, pero también ha de utilizarse con precaución.

9.3.3 Otros fármacos. Se han relacionado otros fármacos con la inducción de crisis de asma; se recogen en la tabla 9.1.

10. OTROS TRATAMIENTOS

10.1. VACUNA ANTIGRIPAL Y ANTINEUMOCÓCICA

10.1.1 Vacuna antigripal. Habitualmente se recomienda su administración en los pacientes con asma persistente moderada o grave. Sin embargo, una revisión Cochrane de 2003 afirma que no se dispone de suficiente evidencia para evaluar su riesgo o beneficio en la población asmática[172].

10.1.2 Vacuna antineumocócica. No existe evidencia suficiente para recomendar su empleo en asmáticos menores de 65 años.

10.2 HOMEOPATÍA Y MEDICINA ALTERNATIVA

Un número cada vez mayor de pacientes con asma acude a tratamientos de medicina alternativa para intentar mejorar su enfermedad, por lo que sería importante conocer cuál es el grado de evidencia que apoya el uso de estos tratamientos, hasta la fecha prácticamente inexistente.

10.2.1 Homeopatía. Ha sido objeto de una revisión Cochrane (año 2003) en la que encuentran 3 ensayos doble ciego controlados con placebo, con un total de 154 pacientes, y concluyen que no existe evidencia suficiente para aconsejar su uso en el tratamiento del asma[204].

10.2.2 Acupuntura. La valoración de dicha técnica en ensayos clínicos es compleja por la dificultad en establecer un control ciego. Una revisión Cochrane no ha hallado evidencias suficientes para hacer recomendaciones respecto al valor de la acupuntura en el tratamiento del asma[205]. Un estudio recientemente publicado no encontró efectos de la acupuntura, comparada con no acupuntura o acupuntura placebo (realizada en puntos no terapéuticos), en las variables clínicas o funcionales[206].

10.2.3 Otras. Las técnicas de la medicina alternativa con hierbas[207], dieta rica en vitamina C y ácidos grasos marinos no han demostrado ser eficaces[208].

11. EDUCACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA

11.1 OBJETIVOS Y REQUISITOS MÍNIMOS

Se entiende por educación la enseñanza de los conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan cooperar en el tratamiento y controlar su enfermedad. Tiene como *objetivos*: la adquisición de información y de habilidades de autocuidado por parte del paciente, mejorar el cumplimiento terapéutico, conseguir el control del asma (disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida) y reducir los costes sanitarios[209]. Para conseguir estos objetivos, el esquema básico teórico de un programa de educación debe tener dos partes:

– Transmisión de información y adquisición de habilidades por parte del paciente.

– Modificación de su comportamiento. El paciente no sólo tiene que conocer qué, cómo, cuándo y dónde hacerlo, sino realizarlo en la práctica, y para ello debe modificar su conducta[210].

Para que el paciente siga el plan de tratamiento prescrito y se adhiera a las habilidades, ha de establecerse una *relación de confianza* entre el personal sanitario y el paciente. El paciente deberá exponer sus miedos, preocupaciones y dudas, y los profesionales sanitarios, explorar las ideas que tiene el enfermo sobre la enfermedad y el tratamiento, buscar los objetivos que persigue al pedir ayuda médica y establecer un diálogo con él sobre las dificultades que va a encontrar para realizar el tratamiento. El educador después basará la información y toda la enseñanza en los objetivos de cada paciente, intentando acercar lo que busca con lo que realmente necesita conocer para participar en su tratamiento[210-213].

Es esencial que la educación sea un proceso continuo, 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, impartiendo y reforzando los mismos mensajes[211]. Los programas educativos que incluyen un plan de acción por escrito junto con automonitorización y revisión médica regular mejoran la morbilidad de los pacientes con asma[214] (evidencia A); estos programas, por tanto, deben ofrecerse a los asmáticos. El hecho de reducir la intensidad de la educación (planes de acción con instrucciones sólo verbales, menor contenido educativo o la ausencia de revisiones regulares) disminuye su efectividad[215] (evidencia A). Las intervenciones que se limitan a dar información no son eficaces[216] (evidencia A).

11.2 PROGRAMA/CONTENIDO

La información y las habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma son las reflejadas en la tabla 11.1[211]. Para desarrollar la educación los profesionales sanitarios tienen que utilizar dos tipos de habilidades, unas referidas a cómo mejorar la comunicación con los pacientes y otras a cómo enseñar los conocimientos.

TABLA 11.1 INFORMACIÓN Y HABILIDADES BÁSICAS QUE DEBE CONOCER UN PACIENTE CON ASMA

- Conocer que es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no tenga molestias
- Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación y entre fármacos controladores y aliviadores
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar los desencadenantes y saber evitarlos
- Monitorizar síntomas y flujo espiratorio máximo (PEF)
- Reconocer signos y síntomas de empeoramiento
- Actuar ante el deterioro para prevenir una crisis

11.2.1 Requisitos para mejorar la comunicación con los pacientes. Son necesarias dos medidas previas: adquirir *habilidades de comunicación*, ya que éstas no son innatas y no mejoran con la experiencia si antes no hubo un aprendizaje previo[217]; y utilizar el *modelo de relación médico-paciente de cooperación mutua,* dado que el modelo de médico paternalista no conlleva una buena comunicación, sino que supone una barrera para ello[218]. Además, la comunicación mejorará: a) si manifestamos atención no verbal (mediante el contacto visual, permaneciendo sentados, utilizando gestos y posturas que revelen atención y estar entendiendo lo que nos dice el paciente); b) si se mantiene una conversación interactiva, investigando preocupaciones, creencias y expectativas, buscando las limitaciones que le produce la enfermedad en la vida cotidiana y las preocupaciones que le originan (con preguntas sencillas y referidas a su propia experiencia, intercalando alguna pregunta sobre aspectos positivos que conozcamos del paciente para reforzarlos, evitando incidir en aspectos negativos y sin censurar jamás); c) si se investiga cuáles son los objetivos del paciente al pedir ayuda médica (normalmente tendrán relación con las limitaciones que le genera el asma en su vida cotidiana), para que, a través de sus objetivos, se consigan también los clínicos; d) si se revisa el plan terapéutico comprobando que lo entiende y adaptándolo a su vida; e) si se establece un diálogo sobre el cumplimiento, sobre lo que piensa y las dificultades que encuentra para seguirlo, y f) si se le muestra su capacidad para seguir el tratamiento, aumentando la autoconfianza.

11.2.2 Requisitos básicos para dar información sobre el asma e instrucción sobre las habilidades necesarias para seguir el tratamiento. La información debe darse siempre de forma individualizada y ha de estar basada en las expectativas y objetivos del paciente concreto, o sea, en lo que quiere el enfermo.

– Informar e instruir sólo sobre lo que sea necesario para el paciente concreto.

– La información básica se centrará en enseñar que el asma es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no se tengan molestias; en que conozcan la diferencia entre inflamación y broncoconstricción y entre fármacos antinflamatorios y aliviadores, y en que reconozcan los síntomas de la enfermedad y los efectos indeseables de los fármacos.

– La información se iniciará con un guión donde lo importante se dirá al principio y al final (ya que son las cosas que mejor se recuerdan); debe ser breve, sencilla e interactiva, y hay que cerciorarse de que el paciente lo entiende. Se emplearán analogías y ejemplos, apoyándose en material escrito. La información se repetirá y se reforzará en las diferentes visitas.

– Para la enseñanza de habilidades (uso correcto de inhaladores, identificación y evitación de desencadenantes, monitorización de síntomas y flujo espiratorio máximo y planes de autotratamiento), debe utilizarse un método de enseñanza que, teniendo en cuenta las peculiaridades de cada habilidad y de cada paciente, siga estos consejos comunes: a) no menospreciar o censurar cuando el aprendizaje es lento (se enseña otra vez estimulándolo); b) mostrar la utilidad que tiene la habilidad para el propio paciente y evitar que lo considere una tarea, y c) durante todas las visitas de seguimiento, comprobar y reforzar todas las habilidades.

La educación debe iniciarse en el momento del diagnóstico e incorporarse al cuidado regular del paciente con asma; no finaliza tras la primera visita, sino que, por el contrario, es un proceso continuo. Durante el seguimiento hay que mantener la relación de confianza médico-paciente, preguntándole por las expectativas y preocupaciones sobre las que se habló en la primera visita y los logros conseguidos, revisando los objetivos pactados y dialogando sobre el cumplimiento, además de revisar y reforzar todas las habilidades[211,219-223]. En la tabla 11.2 se describen las tareas educativas por visitas.

11.3 PLANES DE AUTOCONTROL

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 para así evitar crisis (véase tabla 11.1). Su desarrollo en la práctica clínica requiere la utilización de planes de autocontrol. El uso de estos planes constituye una de las intervenciones más eficaces en el manejo habitual del asma, ya que consigue mejorar la morbilidad[214,224-226] y la mortalidad de la enfermedad[227]. Los pacientes en los que el beneficio está mejor demostrado son los que padecen formas moderadas y graves de la enfermedad y los que han sufrido recientemente una exacerbación. Pueden estar basados en síntomas más medidas del flujo espiratorio máximo (PEF) o solamente en síntomas, pero siempre deben elaborarse según las necesidades individuales de cada paciente, por escrito y asociados a un tratamiento óptimo y a revisiones regulares (evidencia A)[214]. Una reciente (2003) revisión sistemática Cochrane[215] analizó 6 estudios que compararon planes de autocontrol basados en la medición del PEF o en síntomas. Concluyó que su

TABLA 11.2 TAREAS EDUCATIVAS POR VISITAS

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

eficacia era similar (evidencia B), aunque en uno de los trabajos[228] se constató una disminución significativa de las visitas a urgencias en el grupo que monitorizó el PEF. Es muy posible que los pacientes con asma más lábil y aquellos que perciben mal la obstrucción sean los que más se beneficien de los basados en medidas de PEF[229-231]. Su monitorización puede formar parte de una estrategia conductual (refuerzo positivo) para mejorar la adhesión terapéutica y, por tanto, tener impacto a largo plazo[232].

Los planes de autocontrol deben elaborarse conjuntamente entre el médico y el propio paciente, utilizando órdenes sencillas, señales claras, sin necesidad de memorizar nada. En cada revisión debe comprobarse si el paciente actuaría correctamente en caso de deterioro, y además reforzar la enseñanza. 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.

El *método* más utilizado es el de la *tarjeta con diferentes zonas de colores* (normalmente los de los semáforos). Cuando se utilizan cifras de PEF, los porcentajes deben individualizarse y elaborarse tras un periodo de asma bien controlada. Los límites en el 80, 60 y 40% son los más utilizados, pero pueden no ser los adecuados para un paciente en concreto.

12. CONSIDERACIONES ESPECIALES

12.1 RINITIS Y POLIPOSIS ASOCIADAS AL ASMA

La asociación entre inflamación nasal (rinitis) e inflamación bronquial (asma) no es casual[233], habiéndose estimado que un 20-40% de los pacientes con rinitis sufrirá asma. Los estudios que han evaluado la relación temporal entre el comienzo del asma y de la rinitis, han mostrado que ésta precede habitualmente al asma. Por otro lado, la mayoría de los pacientes con asma (75% con asma alérgica y casi el 80% con asma no alérgica) presenta síntomas de rinitis estacional o perenne[234,235].

TABLA 12.1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA RINITIS ALÉRGICA

Intermitente
Síntomas: <4 días a la semana o <4 semanas seguidas

Persistente
Síntomas: >4 días a la semana o >4 semanas seguidas

Ligera
- Sueño normal
- No interfiere con actividad física diaria
- No interfiere con actividad laboral diaria
- Síntomas no graves

Moderada-Grave
- Sueño alterado
- Interfiere con actividad física diaria
- Interfiere con actividad laboral diaria
- Síntomas graves

Basada en parte en el consenso ARIA 2001[236].

TABLA 12.2 TRATAMIENTO RECOMENDADO DE LA RINITIS ALÉRGICA SEGÚN SU NIVEL DE GRAVEDAD, EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Rinitis leve e/o intermitente
- Evitación de alergenos
- Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tópico (azelastina, levocabastina)
- Y/o descongestionantes

Rinitis moderada y/o persistente
- Evitación de alergenos
- Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tópico (azelastina, levocabastina)
- Y/o descongestionantes
- Glucocorticoides tópicos (budesonida, fluticasona, mometasona)
- Si mal control pasar al siguiente nivel de tratamiento

Rinitis grave
- Evitación de alergenos
- Glucocorticoides tópicos (budesonida, fluticasona, mometasona). Dosis elevadas
- Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) y descongestionantes
- Si mal control: revalorar diagnóstico, cumplimiento terapéutico, infección concomitante
  Añadir:
  – Si rinorrea: bromuro de ipratropio tópico
  – Glucocorticoides orales en pauta corta
- Si fracaso del tratamiento, valorar:
  – Inmunoterapia específica (en jóvenes monosensibilizados)
  – Tratamiento quirúrgico

Basada en parte en el consenso ARIA 2001[236].

Recientemente, un consenso internacional de expertos categorizó la gravedad de la rinitis alérgica (Consenso ARIA)[236], según criterios clínicos (véase tabla 12.1). Diversos estudios han mostrado que el tratamiento de la rinitis mejora los síntomas del asma (evidencia B). Dado que ambas patologías, asma y rinitis, son consideradas como enfermedades inflamatorias, los fármacos antinflamatorios, incluidos glucocorticoides, cromonas y antagonistas de los receptores de los leucotrienos, son efectivos; en cambio, los antihistamínicos son sólo efectivos en el tratamiento de la rinitis (evidencia A). La tabla 12.2 recoge el tratamiento preconizado de la rinitis, según su nivel de gravedad clínica.

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. Algunos estudios han establecido en un 7-15% su incidencia entre los pacientes con asma y en un 36-96% entre los que cursan con intolerancia a la aspirina y derivados[237,238]. Como en el caso de la rinitis, el papel de los esteroides tópicos es relevante para el tratamiento de la poliposis[239], si bien su eficacia es inferior. En algunos casos seleccionados cabe plantearse la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

12.2 RESPUESTA ASMÁTICA AL EJERCICIO

La respuesta asmática por ejercicio (RAE) se define como aquel aumento transitorio de la resistencia al paso del aire en las vías aéreas después de la práctica de un ejercicio vigoroso; ocurre en la gran mayoría de los pacientes con asma[240] (evidencia C), aunque también puede evidenciarse en algunas personas con un aumento de su reactividad bronquial no diagnosticadas de asma (por ejemplo, deportistas, riníticos, etc.)[241] (evidencia C). La crisis de RAE se caracteriza por (evidencia C)[242]: ser máxima entre los 5 y los 15 min posteriores al ejercicio realizado; poseer un periodo refractario, en el que dichos pacientes no vuelven a padecer crisis o ésta es de menor intensidad; resolverse de forma espontánea a partir de los 20 min.

12.2.1 Diagnóstico. Orientará hacia la posible existencia de una RAE la presencia de tos, disnea u opresión torácica después de un ejercicio en un paciente con historia clínica de asma, atopia, rinitis o con hiperrespuesta bronquial ya conocida. La prueba funcional diagnóstica es la de broncoprovocación por esfuerzo. Sin embargo, su sensibilidad es algo baja y su reproducibilidad es de tan sólo un 10-20%[242]. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con las patologías que producen disnea, de origen cardiaco, metabólico, hematológicas y las otorrinolaringológicas.

Las características de la prueba de broncoprovocación ideal por el esfuerzo son (evidencia D)[243]: *intensidad del esfuerzo* superior al 75% del máximo predicho para su edad, o de su estado de condición física si se es físicamente activo; y *duración de la prueba* entre 7 y 10 min, mediante carrera libre o en cinta continua, y, en su defecto, utilizando el cicloergómetro, aunque es menos estimulante que la broncoconstricción por ejercicio[244] (evidencia C). Para demostrar la obstrucción de las vías aéreas se debe realizar una espirometría previa al ejercicio y a los 5, 10, 15 y 20 minutos de haberse efectuado éste. En caso de desencadenarse una broncoconstricción, se aplicará un agonista adrenérgico-beta de acción corta (AA-β_2-AC) y se esperará a que el paciente alcance, al menos, el valor basal. Se considera diagnóstico: un descenso[245] (evidencia C)[241] del FEV_1 >15% del basal; del MEF_{25-75} >20% basal; o si existe un descenso, aunque no sea superior al indicado, se incrementa su valor posterior tras la inhalación de un AA-β_2-AC (por ejemplo, salbutamol, terbutalina) del FEV_1 >12% o >200 mL. La medición del PEF no tiene la misma sensibilidad que el FEV_1, pero puede ser utilizada cuando no se dispone de éste.

12.2.2 Prevención y tratamiento. La RAE se previene en la mayoría de los asmáticos mediante la acción de un AA-β_2-AC, nedocromil/cromoglicato[242] (evidencia C). En los casos más difíciles, la administración conjunta de ambos unos minutos antes del ejercicio evita la crisis en más de un 90% de las ocasiones. También se

podría añadir bromuro de ipratropio, en aquellos casos que no responden al tratamiento inicial[246] (evidencia C). Un buen calentamiento, el ejercicio a intervalos, procurar evitar el frío y aire seco y el ejercicio durante las agudizaciones evitarán las crisis de RAE[240] (evidencia C). Los fármacos antinflamatorios (glucocorticoides, antagonistas de los receptores de los leucotrienos) pueden prevenir la RAE al aminorar la inflamación bronquial y elevar el umbral de aparición de la crisis de esfuerzo (evidencias B)[247,248]. Los deportistas con asma precisan un certificado para poder utilizar la medicación inhalada sin temor a ser sancionados por dopaje; en él debe constar su condición de enfermo asmático junto con los resultados de las pruebas de broncoprovocación y el tratamiento actual[249].

12.3 ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

Se entiende por asma de difícil control (ADC) al que no responde adecuadamente al tratamiento habitual; de ahí que también se la conozca como «asma refractaria». Se desconocen las causas de su existencia.

12.3.1 Anatomía patológica. En biopsias bronquiales se pueden observar diferentes lesiones: extensión de la inflamación asmática T_H2 típica, inflamación neutrofílica, cambios estructurales obstructivos irreversibles e inflamación distal bronquiolar y alveolar[250,251] (evidencia C). Aunque infrecuente –lo padecen menos del 10% de la población asmática–, supone aproximadamente el 50% del coste económico total de la enfermedad asmática[31] (evidencia C).

12.3.2 Tipos. Se pueden diferenciar dos tipos de ADC: el *verdadero* y el *falso*. En el falso, otras causas ajenas a la enfermedad, como pobre o ausente adhesión al tratamiento, deficiente técnica de inhalación, conducta inadecuada de evitación de alergenos y diagnóstico erróneo de asma («seudoasmas»), ocasionan una desfavorable evolución. Por lo tanto, el ADC verdadero es el ocasionado por un asma intrínsecamente grave y refractaria al tratamiento habitual.

TABLA 12.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL (EVIDENCIA D)

Criterios mayores
- Empleo de glucocorticoides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
- Empleo de glucocorticoides inhalados en dosis elevadas:
  - Budesonida >1.200 µg/día
  - Fluticasona >880 µg/día

Criterios menores
- Necesidad de añadir otro fármaco antiasmático
- Necesidad de AA-β_2 de acción corta diario
- FEV_1 <80% del teórico, o variabilidad del PEF >20%
- Una o más visitas a urgencias en el año previo
- Tres o más pulsos de glucocorticoides orales en el año previo
- Episodio de asma de riesgo vital previo
- Rápido deterioro de la función pulmonar

Se establece ante la presencia de los dos criterios mayores o uno de estos junto con dos menores[252].

12.3.3 Diagnóstico. El *ADC verdadero* se establece cuando, una vez descartado un *ADC falso,* coexisten los dos criterios mayores, o bien uno de éstos junto con dos menores, como recoge la tabla 12.3[252] (evidencia D). Algunos subtipos de asma u otras enfermedades relacionadas, cuando se asocian al asma pueden favorecer la aparición de un ADC. Entre éstos: el inducido por intolerancia a los AINE, el de riesgo vital, el del anciano, el corticorresistente, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el síndrome de Churg-Strauss, el hipertiroidismo y el reflujo gastroesofágico[253-255] (evidencias B y C). El abordaje diagnóstico del ADC de forma protocolizada puede ayudar a determinar dichos subtipos[256,257]. La figura 12.1 muestra la aproximación diagnóstica aconsejada en tres niveles de actuación secuencial, en función de la complejidad y agresividad de las exploraciones complementarias a practicar (evidencias C). La aproximación diagnóstica propuesta para el nivel I debería efectuarse en el nivel básico de la atención sanitaria y la de los niveles II y III, en el especializado del ámbito hospitalario.

12.3.4 Tratamiento. La educación tiene un papel muy importante. Ésta no se diferencia, en cuanto a contenidos, de la habitualmente recomendada para el resto de la población asmática, aunque tal vez en ellos se deberá realizar de forma más rigurosa, individualizada y perseverante. No existe un tratamiento farmacológico específico, por lo que también los corticoesteroides inhalados suponen su tratamiento básico. La figura 12.2 recoge el tratamiento recomendado en tres niveles (evidencia D), que se adecuan a los tres niveles de aproximación diagnóstica recomendados en la figura 12.1. Al igual que lo dispuesto para el tratamiento general del asma, se puede subir y bajar un nivel en función de la respuesta al tratamiento. El tratamiento sugerido para el nivel I es el establecido para el del asma persistente grave. Se emplearán esteroides tópicos nasales en caso de sospecha de rinitis obstructiva crónica. En los pacientes en tratamiento continuo con esteroides orales se incluirán medidas preventivas de la osteoporosis. Se desaconseja el empleo de inmunomoduladores, pues el escaso beneficio terapéutico que aportan los hasta hoy disponibles, es frecuentemente a costa de graves efectos secundarios[252,258].

12.4. ASMA E INTOLERANCIA A ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Se estima que alrededor del 10% de la población asmática padece intolerancia a la aspirina y a sus derivados, los antinflamatorios no esteroideos (AINE). Se caracte-

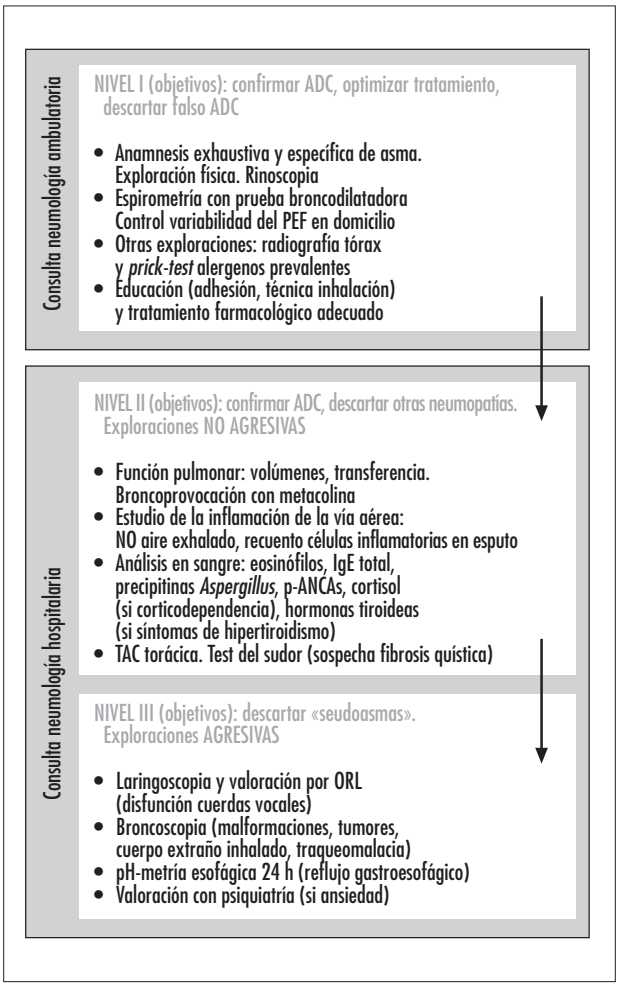


Figura 12.1 Manejo diagnóstico aconsejado de los pacientes con asma de difícil control (ADC) en tres niveles de actuación, en función de la complejidad y agresividad de las exploraciones complementarias a practicar (evidencias C)

riza por la presencia de *asma, rinosinusitis hiperplásica con o sin poliposis nasosinusal y broncoespasmo (Tríada de Samter y Beers o ASA-tríada)*. Si bien el mecanismo íntimo que desencadena el fenómeno no es del todo bien conocido, se estima que éste guarda relación con la inhibición selectiva que dichos fármacos efectúan sobre la enzima COX-1 que metaboliza al ácido araquidónico[75,259].

12.4.1 Clínica. Comienza en la tercera o cuarta década con una *rinitis vasomotora progresiva*, *hiposmia* y *degeneración polipoide* en ambas fosas nasales. Más tarde hace su aparición el *asma*, sin causa aparente y habitualmente con pruebas de alergia cutánea negativas. El primer episodio suele producirse de forma imprevista o tarda en debutar varias horas tras la administración del AINE. También puede iniciarse de forma menos brusca, con sólo un deterioro de la función pulmonar tras la administración de AINE en pacientes con urticaria crónica con o sin asma previa.

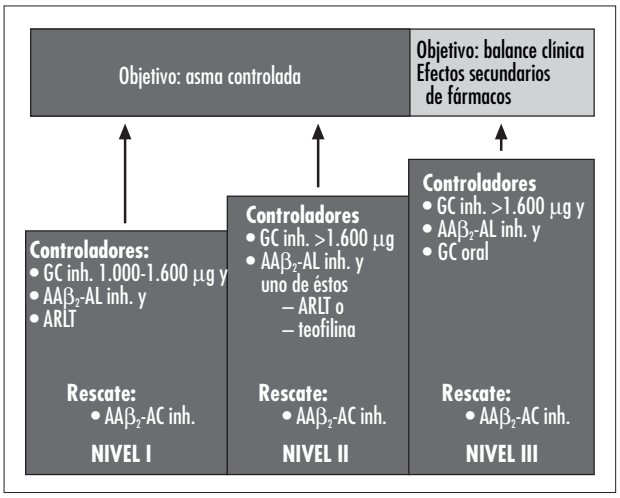


Figura 12.2 Tratamiento farmacológico del asma de difícil control en tres niveles que se adecuan para cada uno de los tres niveles de aproximación diagnóstica recomendados en la figura 12.1 (evidencia D). Al igual que sucede con el tratamiento general del asma, se puede subir y bajar un nivel en función de la respuesta al tratamiento. AAβ_2-AC: agonista adrenérgico-beta de corta duración; AAβ_2-AL: agonista adrenérgico-beta de larga duración; GC: glucocorticoide; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos

12.4.2 Diagnóstico. La *anamnesis* cursa con una excelente sensibilidad (97%) y aceptable especificidad (71%). La *prueba de provocación oral con AINE* es el método de referencia. Aunque también la *prueba de inhalación bronquial y de provocación nasal con ASA-lisina* ha mostrado su utilidad en el establecimiento del diagnóstico con un menor riesgo.

12.4.3 Tratamiento. La mejor terapia es la *prevención*, evitando la utilización de tratamientos farmacológicos no justificados. Véanse, en el capítulo 9.3.1, los tratamientos analgésicos y antinflamatorios alternativos recomendados en dichos enfermos.

12.5 ASMA OCUPACIONAL

Se entiende como asma ocupacional (AO) al asma caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo o hiperreactividad bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral, y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo[260]. Es la enfermedad respiratoria más frecuente entre las producidas por la relación con el trabajo. Oscila entre el 2 y el 33%. Su incidencia se sitúa alrededor de 17,4 casos por cada 100.000 trabajadores. La tabla 12.4 muestra las sustancias y profesiones de mayor riesgo para desarrollar un AO. Se debe diferenciar del asma preexistente que se agrava en el trabajo[261]. En función de la existencia o ausencia de periodo de latencia, el AO se divide en dos grupos:

12.5.1 Asma ocupacional sin periodo de latencia o síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS). La inhalación masiva de sustancias irritantes

TABLA 12.4 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 y pescado	• Manipuladores de alimentos
• 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-lactámicos)	• Industria farmacéutica
• Isocianatos	• Espuma poliuretanos, pinturas
• Sales de persulfato	• Peluqueras
• Anhídricos ácidos	• Industria de plástico, resinas epoxy

en concentraciones altas, generalmente de forma accidental, puede originar un cuadro de AO sin periodo de latencia o RADS. Su prevalencia es muy escasa. En nuestro medio, los agentes irritantes más frecuentemente involucrados en el RADS son el cloro y el amoniaco.

12.5.2 Asma ocupacional con periodo de latencia. Engloba todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico, demostrado o no. En la actualidad se han descrito más de 220 agentes ocupacionales causantes de AO. Para una mejor comprensión se han divido en:

– *Agentes ocupacionales de alto peso molecular*. Se trata de proteínas o glucoproteínas que se comportan como aeroalergenos convencionales con capacidad de inducir una respuesta inmunológica mediada por la IgE. Es posible demostrar sensibilización a los mismos a través de las pruebas cutáneas y de pruebas *in vitro*, aunque la mayoría de estos agentes no ha sido caracterizado ni estandarizado o no está disponible comercialmente.

– *Agentes ocupacionales de bajo peso molecular o haptenos*. Los mecanismos responsables del AO causado por agentes de bajo peso molecular son poco conocidos y, por lo general, no son mediados por la IgE, excepto para los anhídridos ácidos y las sales de platino y de persulfato. La sensibilización a estos agentes es difícil de demostrar al carecer de valor las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, a excepción de los mencionados anhídridos ácidos y las sales de persulfato y platino[260]. Probablemente, la inmunidad celular mediada por linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ pueda tener un protagonismo importante en la respuesta inmunológica a estos agentes.

El *diagnóstico* de AO (véase algoritmo en la figura 12.3) se realizará, según las recomendaciones del subcomité de alergia ocupacional de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), mediante: historia clínica sugestiva de AO; demostración de la existencia de asma, confirmando una relación de causalidad entre síntomas del paciente y ambiente laboral; demostración de sensibilidad del paciente a algunos alergenos presentes en el medio laboral, y confirmación del agente etiológico mediante la prueba de provocación específica[262,263]. La *medida terapéutica* más importante es el cese total de la exposición al agente causante, lo cual implica cambio de puesto de trabajo o incapacidad laboral para aquellos trabajos que se relacionen con el agente ocupacional causal.

12.6 ASMA DE RIESGO VITAL

El asma de riesgo vital (ARV) es la crisis de asma aguda y muy grave que o bien causa la muerte del paciente, o bien cursa con una hipercapnia superior a 50 mmHg y/o una acidosis inferior a pH 7,30. También conocida como as-

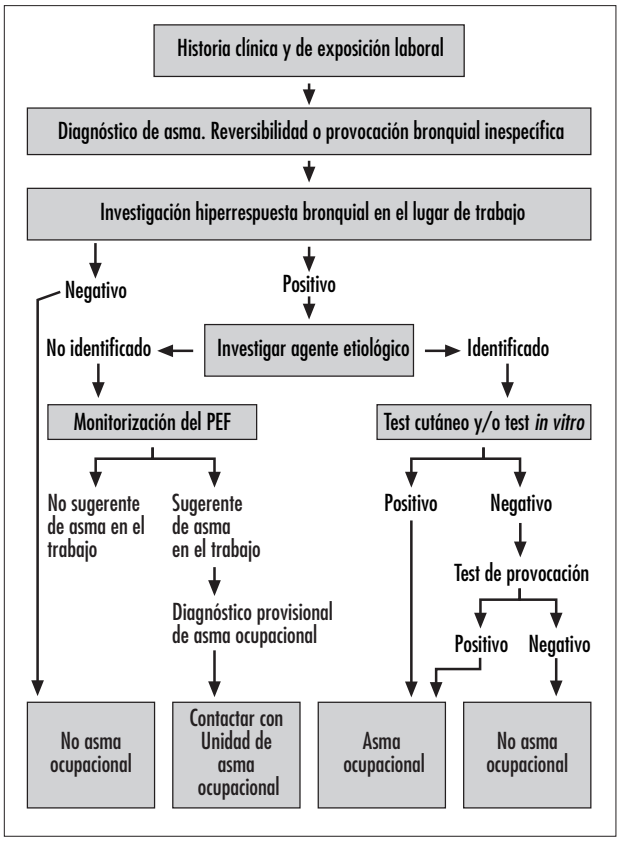


Figura 12.3. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional

ma potencialmente letal, engloba los términos utilizados en la bibliografía anglosajona, *fatal asthma* y *near-fatal asthma*[264]. Véanse datos epidemiológicos en el capítulo 2.2. Múltiples estudios han mostrado una mayor mortalidad entre los varones, de raza negra y con pocos recursos económicos[265], así como una mayor frecuencia en las áreas urbanas que en las rurales, especialmente en los suburbios deprimidos de las grandes ciudades[266] (evidencia B).

12.6.1 Causas. Se pueden distribuir en los tres grupos que recoge la tabla 12.5 (evidencias B)[267-273]. Se han identificado algunos *subtipos de ARV* que tienen un comportamiento clínico diferencial, entre ellos: el de instauración súbita[274,275], el asociado a hipersensibilidad a *Alternaria alternata*[27,276], el relacionado con supuestos trastornos del control de la ventilación[277], el asociado a la menstruación y el asociado a trastornos psicopatológicos[271]. Las crisis de ARV se pueden *clasificar* en: *aguda*, de instauración rápida, como las desencadenadas por alergenos (soja) o por la ingestión de un AINE o sulfitos; y *subaguda*, de instauración más lenta, ocasionadas por la propia naturaleza muy grave con la que cursa el asma de algunos enfermos[278].

12.6.2 Pronóstico. A corto plazo depende de la intensidad y rapidez de la crisis. Los niveles de mortalidad en estudios realizados en UCI oscilan entre 0 y 40%[279]. A medio plazo es favorable[280] (evidencia C) si se instaura un tratamiento preventivo (corticoesteroides inhalados)[281] y una educación adecuados[227], en su ausencia la mortalidad posterior es del 22% y un nuevo episodio de ARV aparece en el 66% de los casos[282] (evidencia C). La mejor forma de prevenir una crisis de ARV es identificar y tratar en consecuencia a los asmáticos con riesgo potencial de padecerla, como muestra la tabla 12.6[272,283] (evidencia C).

12.7 ASMA Y EMBARAZO

El asma está presente en el 4-7% de las embarazadas, siendo el trastorno respiratorio más frecuente durante la gestación. Produce complicaciones en un tercio de las gestantes, otro tercio mejora y otro tercio permanece estable[284] (evidencia B).

12.7.1 Efectos del embarazo sobre el asma. A lo largo del embarazo existen cambios en la función pulmonar por un doble efecto mecánico y hormonal.

12.7.2 Efectos del asma sobre el embarazo. Un mal control del asma durante el embarazo, por un lado, se asocia a aumento de la *morbilidad materna* (hiperemesis, HTA, preeclampsia, placenta previa y mayor número de cesáreas)[285] (evidencia B) y, por otro, se relaciona con aumento de la *morbilidad fetal* debido a hipoxemia (parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, hipoxia neonatal y problemas perinatales)[286] (evidencia B) y por efectos derivados del tratamiento: malformaciones congénitas (paladar hendido) y menor tamaño del feto por el uso de esteroides por vía oral. Por el contrario, con un buen control del asma en el embarazo, no existen riesgos para la madre ni para el feto[287] (evidencia B).

12.7.3 Tratamiento del asma durante el embarazo. Los fármacos a emplear en el asma de la gestante deben ser los habitualmente utilizados en el tratamiento del asma de cualquier otra mujer en el mismo estadio de gravedad, incluidas las agudizaciones. Un estudio realizado en 2.014 recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con budesonida durante el periodo de gestación, no constató una mayor incidencia de malformaciones (3,8%) en comparación con la de la población general (3,5%)[288] (evidencia B). No hay experiencia su-

TABLA 12.5 CAUSAS FAVORECEDORAS DE EPISODIOS DE ASMA DE RIESGO VITAL (EVIDENCIAS B)

Deficiencias en la actuación del personal o del equipo sanitario[267-269,272]
- Renuencia por parte del médico en establecer el diagnóstico de crisis de asma
- Sin reconocimiento de la gravedad de la exacerbación
- Deficiencias en el manejo terapéutico de la crisis
- Retraso en la llegada del paciente al hospital por demora de la ambulancia
- Retirada precoz de los esteroides orales tras la agudización
- Insuficiente tratamiento antinflamatorio entre las exacerbaciones
- Administración de un a AINE
- Abuso de fenoterol inhalado o nebulizado en dosis altas
- Falta de control médico periódico o frecuentes cambios del mismo
- Ausencia de control periódico de la función pulmonar
- Sin instauración de planes de autocontrol

Deficiencias o particularidades del paciente[270,271]
- Alteraciones psico-psiquiátricas como actitudes de negación de la enfermedad, depresión-ansiedad, alexitimia
- Incumplimiento o abandono de la prescripción terapéutica instaurada
- Incumplimiento del plan de autocontrol instaurado
- Falta de reconocimiento de la gravedad de la crisis
- Problemas psicosociales, como enolismo y paro laboral
- Retraso en solicitar ayuda o acudir al hospital

Enfermedad asmática particularmente grave[272,273]
- Pacientes que cursan con:
- Gran variabilidad de su función pulmonar
- Necesidad de múltiples medicamentos para controlar su enfermedad asmática
- Elevado absentismo laboral y escolar
- Múltiples antecedentes de frecuentes ingresos hospitalarios
- Incremento del número de visitas a su médico en los últimos 12 meses
- Episodios de crisis de asma casi mortal que precisaron ventilación mecánica

TABLA 12.6 PACIENTES CON RIESGO DE PADECER UNA CRISIS DE ASMA DE RIESGO VITAL (ARV) Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN[272,283] (EVIDENCIA C)

Pacientes con riesgo de padecer una crisis de ARV:
- Asma grave que cursa con una elevada morbilidad
- Escaso tratamiento preventivo o sin control médico
- Malos cumplidores con las pautas terapéuticas
- Concomitancia de enfermedades psiquiátricas y/o alexitimia
- Intolerancia a los AINE

Medidas de prevención del ARV:
- Identificación de los pacientes con riesgo de padecerla
- Extremar las medidas educativas:
  - Promover la adhesión al tratamiento
  - Conducta apropiada de evitación de exposición a alergenos y de fármacos (AINE)
  - Establecer planes de autotratamiento
  - Empleo del medidor de PEF domiciliario
- Instaurar un tratamiento antinflamatorio preventivo: glucocorticoides inhalados
- Solicitar ayuda psicológica y/o psiquiátrica si se precisa

ficiente para determinar la seguridad de los antagonistas de los receptores de leucotrienos durante el embarazo.

12.8 ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) se define por la presencia de síntomas clínicos y/o lesiones en la mucosa esofágica producidos como consecuencia del paso anormal, en tiempo o frecuencia, del contenido gástrico al esófago. La presencia de enfermedad por RGE en un porcentaje variable de pacientes con asma bronquial es un hecho indiscutible cuya implicación pronóstica y terapéutica no ha sido establecida definitivamente. Las evidencias disponibles hasta el momento son diversas. Así, la prevalencia de enfermedad por RGE, bien sea determinada por síntomas clínicos (pirosis, dolor retroesternal o disfagia) o mediante pH-metría esofágica, en cohortes de pacientes con asma varía ampliamente entre un 15 y un 72%, según las series (evidencia C)[76,289]. Los pacientes con asma y enfermedad por RGE tienen un peor control del asma, que se manifiesta por una mayor variabilidad en los flujos respiratorios y un mayor número de ingresos hospitalarios (evidencia C)[290]. En algunos pacientes con asma, existe una relación temporal entre la presencia de ácido en el esófago y la aparición de síntomas asmáticos (evidencia B).

12.8.1 Mecanismos. Se han invocado dos: *disregulación* en el control neurológico autonómico que provocaría la broncoconstricción refleja inducida por el ácido; y *aspiración de ácidos gástricos* hacia el interior del árbol traqueobronquial y la posterior inducción de inflamación bronquial. Entre las causas favorecedoras de éstos, figuran los cambios en el gradiente de presión transdiafragmática y los efectos de los fármacos antiasmáticos (esencialmente teofilinas y agonistas adrenérgicos-beta) sobre el tono del esfínter esofágico inferior.

12.8.2 Diagnóstico. Debe realizarse en los pacientes con asma y síntomas sugestivos de enfermedad por RGE, así como en el asma refractaria al tratamiento. La presencia de un tiempo de exposición al ácido <5% del total del registro en la pH-metría de 24 horas y una anamnesis compatible son criterios diagnósticos.

12.8.3 Tratamiento. Se efectuarán cambios en el estilo de vida, reduciendo las comidas copiosas, alimentos grasos, alcohol, cafeína y tabaco. Se elevará el cabezal de la cama durante las horas de sueño. Se administrarán fármacos antisecretores, fundamentalmente inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) durante por lo menos 3-6 meses (evidencia A). No existe sin embargo evidencia suficiente de mejoría en el control del asma o la función respiratoria (evidencia B)[291]. La cirugía antirreflujo debe reservarse para los casos refractarios al tratamiento (evidencia B).

12.9 EOSINOFILIAS PULMONARES

Son procesos graves con marcada eosinofilia y asma. La tabla 12.7 resume de forma comparativa entre ambas algunas de sus características.

12.9.1 Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)[292]. Es el resultado de una reacción por IgE e IgG frente al *Aspergillus fumigatus* (infrecuente en otros hongos). La ABPA se suele presentar como un asma simple que posteriormente evoluciona a la corticodependencia. A veces complica la fibrosis quística[293]. A diferencia de la forma invasiva, no hay extensión a tejidos, sólo impactos mucosos y granulomas bronquiales con hifas. La radiografía torácica puede ser normal, con infiltrados cambiantes[294] o con bronquiectasias centra-

TABLA 12.7 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA Y EL SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

	ABPA	SCS
Asma	+++	+++
Eosinofilia periférica	+++	+++
Infiltrados cambiantes	+++	+++
IgE específica	++	–
Precipitinas	++	–
ANCA	–	++
Granulomas	Broncocéntricos	Vasculares y extravasculares
Bronquiectasias	+	–
Afectación extrapulmonar	–	+++
Respuesta a glucocorticoides	+++	+++

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; SCS: síndrome de Churg-Strauss; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

les que se detectan bien en la TAC. Los criterios para el diagnóstico son asma, eosinofilia periférica (>1.000 células/mL), reactividad cutánea y precipitinas a *Aspergillus fumigatus*, elevación de IgE (>1.000 UI/mL), infiltrados pulmonares y bronquiectasias. Algunos casos sólo reúnen criterios biológicos (ABPA seropositiva). Se trata con glucocorticoides orales (evidencia C). La utilidad del itraconazol es controvertida[295].

12.9.2 Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Se trata de un proceso autoinmune infrecuente[296]. Cursa con vasculitis necrosante de pequeños vasos, granulomas extravasculares e infiltración eosinofílica de diversos órganos[297,298]. En la mitad de los casos se demuestran anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), con especificidad para mieloperoxidasa[299,300]. Comienza como un asma que se complica con infiltrados pulmonares, nasosinusitis, glomerulonefritis y afectación cardiaca (la causa de muerte más frecuente). La piel y el tejido nervioso periférico son buenos lugares para el diagnóstico por biopsia (evidencia C). Su posible asociación como complicación derivada del empleo de fármacos antinflamatorios, como antagonistas de los receptores de los leucotrienos y glucocorticoides, no está bien establecida[301]. Responde a glucocorticoides sistémicos (evidencia C), pero en los casos graves se requieren inmunosupresores.

12.10 DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

La disfunción de cuerdas vocales es una entidad clínica caracterizada por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales verdaderas o falsas durante la inspiración, la espiración o ambas, que da como resultado una disminución del flujo aéreo y como consecuencia unas manifestaciones clínicas que incluyen cambios en la calidad de la voz, sibilancias, estridor, jadeo o disnea al ejercicio, lo que hace que se confunda muy frecuentemente con asma[302].

12.10.1 Prevalencia. Tanto en niños como en adultos es desconocida; la mayoría de las publicaciones sobre esta entidad son comunicaciones sobre casos aislados o series de pacientes estudiados de forma retrospectiva. Se estima que supone el 40% de los pacientes evaluados por asma refractaria y que la mitad de los pacientes con disfunción de cuerdas vocales padece además asma bronquial[303-305].

12.10.2 Patogenia-clínica. Su patogenia no es conocida. Clásicamente se asocia a psicopatología, sobre todo a reacciones de conversión[303,306-308], que producirían alteración del movimiento de las cuerdas vocales por un mecanismo subconsciente, que hace que los síntomas no puedan reproducirse de una forma voluntaria. En estos casos el principal factor desencadenante es el estrés emocional. Sin embargo, la disfunción de cuerdas vocales se produce en personas psicológicamente sanas y desencadenado por factores que provocan también crisis de asma como el polvo, humo de cigarrillos, el ejercicio, irritantes ambientales u ocupacionales, infecciones del tracto respiratorio superior, reflujo gastroesofágico, etc.[309-312]. Ayres et al[313] sugieren que la disfunción de las cuerdas vocales puede estar causada por una hiperrespuesta de la laringe inducida por un daño inflamatorio. La mayoría de los pacientes con disfunción de cuerdas vocales reciben tratamiento durante años como si tuviesen asma, y tardan en diagnosticarse correctamente entre 5 y 10 años. Durante este largo periodo suelen tomar esteroides orales de forma continua y precisar numerosas visitas a urgencias e ingresos, incluyendo admisiones en UCI e intubaciones[303,314]. Los beneficios de una detección temprana son por tanto evidentes.

12.10.3 Diagnóstico. No es fácil. Requiere en primer lugar un alto índice de sospecha. Entre los pacientes con disfunción de cuerdas vocales, predominan las mujeres jóvenes, con sobrepeso y trabajadoras sanitarias. Los datos clínicos que más sugieren DCV son una nula respuesta sintomática a broncodilatadores y la ausencia de expectoración[303]. El método de referencia para el diagnóstico es la demostración laringoscópica del movimiento paradójico de las cuerdas vocales[306]. Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar, sobre todo las curvas flujo-volumen, pudiendo encontrarse interrupciones del asa inspiratoria y un incremento del cociente entre el flujo espiratorio forzado y el flujo inspiratorio forzado al 50% de la capacidad vital[303,304,315]. Todo ello sugiere obstrucción variable de vías altas, pero estos hallazgos están normalmente ausentes cuando los pacientes están asintomáticos. En estos últimos, una prueba de provocación con metacolina[316] o ejercicio[310] puede ser muy útil.

12.10.4 Tratamiento. El manejo a largo plazo debe empezar con una explicación al paciente del problema, poniendo énfasis en que el proceso se produce a nivel subconsciente[317]. La rehabilitación de la voz es el tratamiento más eficaz[318]. En casos aislados puede resultar útil el consejo psicológico, la hipnosis o la infiltración local de toxina botulínica[317]. Para las situaciones agudas es importante establecer una relación tranquilizadora y distraer la atención del paciente mandándole hacer un sonido de «s» durante la espiración[317]. Una maniobra de interrupción de la respiración puede detener la crisis[319]. También puede resolver un ataque respirar una mezcla de helio y oxígeno[307,315].

12.11 BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

La presencia de un número elevado de eosinófilos (>2,5%) en el esputo, sea inducido o espontáneo, de pacientes con síntomas de inflamación bronquial constituye el criterio diagnóstico de la bronquitis eosinofílica (BE). Esta entidad clínico-patológica aparece no sólo en pacientes con asma bronquial o sus equivalentes tusígenos (TEA), sino que acompaña también a diversas entidades, como la rinitis alérgica, la bronquitis crónica,

TABLA 12.8 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS CAUSAS DE BRONQUITIS EOSINOFÍLICA					
	PC20	Capsaicina (C5)	Respuesta broncodilatadora	Respuesta a glucocorticoides	FEV_1
Asma	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓
TEA	↓↓	↓↓	↑↑	↑	↓↑
Rinitis	↓↓	↓↑	↓↑	↑↑	↓↑
Tos crónica	↓↑	↓	↑↑	↑↑	↓↑
Tos atópica	↓↑	↓	↓↑	↑	↓↑

el tabaquismo o incluso en algunos casos la EPOC. La BE puede suponer hasta el 13% de los pacientes seleccionados y referidos por tos crónica de causa no establecida[320] y el 50% de los individuos con rinitis alérgica. En pacientes con tos crónica y atopia se ha descrito una nueva entidad, llamada tos atópica, que asocia la presencia de BE con la ausencia de respuesta clínica al tratamiento broncodilatador[321].

El *diagnóstico diferencial* de las diversas patologías que cursan con BE se establece en función de la presencia o no de HRB, la sensibilidad tusígena (prueba de la capsaicina) y la respuesta al tratamiento (tabla 12.8). El significado patológico de la BE en estas enfermedades no ha sido bien definido. El porcentaje de eosinófilos en esputo es muy variable entre ellas, observándose valores mayores en el asma y la BE asociada a la tos crónica, con respecto a las cifras recogidas en la TEA o en la rinitis. La BE asociada a la tos crónica se acompaña de un aumento en el esputo de las concentraciones de histamina y prostaglandinas. A diferencia de lo que ocurre en la tos atópica, un porcentaje elevado (30%) de pacientes con TEA termina desarrollando asma bronquial[322], mientras que los pacientes con tos crónica y BE presentan con posterioridad hiperrespuesta bronquial.

El *tratamiento* común a todos ellos son los glucocorticoides inhalados en las formas más leves (evidencia B) y una pauta de esteroides orales con prednisona o equivalentes (1 mg/kg/día y reducción progresiva entre tres y cuatro semanas) (evidencia B) para las más graves.

13. CONSIDERACIONES GENERALES

13.1 CRONOGRAMA DE VISITAS RECOMENDADAS

El paciente asmático debe ser evaluado con cierta periodicidad por los profesionales de la salud para asegurar el control adecuado de la enfermedad (tabla 13.1) (evidencia D). Este seguimiento se realiza tanto desde la atención primaria de la sanidad como desde la especializada, que deben trabajar de forma coordinada. En cada visita de seguimiento se deben revisar los síntomas, la función pulmonar y los criterios de control del asma, y reforzar siempre los aspectos educativos de la enfermedad. Al respecto, véase el *decálogo* propuesto en la tabla 13.2 y el utillaje mínimo recomendado del que deberían disponer los centros sanitarios para la adecuada realización de las mencionadas visitas de control, en la tabla 13.3 (evidencias D).

13.2 COORDINACIÓN ENTRE ESPECIALIDADES MÉDICAS

La atención del paciente asmático es responsabilidad compartida de todos los profesionales sanitarios (médicos y enfermería) de Atención Primaria, Pediatría, Neumología y otras especialidades. Para la coordinación deben tenerse en cuenta las características de cada paciente y la experiencia de los diferentes equipos, y estimular la creación de vías de comunicación e interconsulta eficaces y útiles. La figura 13.1 pretende plasmar la implicación y coordinación de ambos niveles asistenciales en el cuidado del paciente asmático. Lógicamente y en función de su gravedad, con diferente proporción de responsabilidad. Los sistemas de *atención compartida* han demostrado una gran eficacia en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con asma[323]. Sin embargo,

TABLA 13.1 CALENDARIO DE VISITAS RECOMENDADO	
Situación del asma	**Frecuencia de visitas**
• Toda exacerbación	En el día
• Alta hospitalaria o en Urgencias	En 24-48 horas
• Periodo inicial de control o asma incontrolada	De 2 semanas a 3 meses
• Asma (controlada) intermitente o persistente leve	Cada 6 meses
• Asma (controlada) persistente moderada o grave	Cada 3-6 meses
• Asmático asintomático	Una vez al año

TABLA 13.2 DECÁLOGO DE ACTIVIDADES A REALIZAR EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ASMÁTICO

1. Efectuar las preguntas para determinar el nivel de control de la enfermedad (véase tabla 8.1)
2. Anamnesis específica: manifestaciones extrapulmonares (rinitis) y efectos secundarios del tratamiento
3. Exploración física básica, que incluya la auscultación pulmonar
4. Medir y/o registrar la función pulmonar, espirometría
5. Revisar el tratamiento farmacológico y su nivel de cumplimentación
6. Educación general del asma. Revisión técnica inhalación. Evitación alergenos. Consejo antitabaco
7. Conocer las preocupaciones y expectativas del paciente. Pacto de objetivos
8. Determinar el nivel de gravedad clínica del asma (véase clasificación en tablas 6.1 y 6.2)
9. Reajuste del tratamiento, si lo precisa
10. Establecer una nueva cita de control futura

TABLA 13.3 UTILLAJE RECOMENDADO PARA LA CORRECTA ASISTENCIA DEL ASMA

En la consulta:
- Sistemas de registro que incluyan diagnóstico y clasificación, pruebas, morbilidad, intervenciones realizadas, visitas
- Medidores de PEF con boquillas esterilizables
- Gráficas para realizar un registro domiciliario del PEF
- Diferentes tipos de dispositivos para la administración de tratamiento inhalado con placebo y boquillas desechables o esterilizables
- Material audiovisual educativo impreso
- Tarjetas de autocontrol
- Diario de síntomas y tarjetas de registro de morbilidad

En el centro:
- Espirómetro, con báscula, tallímetro y estación meteorológica
- Utillaje para la realización de pruebas cutáneas
- Oxígeno
- Pulsioxímetro
- Medicación para el tratamiento de las crisis
- Cámaras espaciadoras
- Sistema de nebulización de fármacos
- Equipo básico de reanimación cardiopulmonar

en nuestro país dicha coordinación no ha alcanzado un nivel óptimo de desarrollo. Para su mejora se han propuesto diversas recomendaciones, fundamentalmente de índole logístico (empleo de nuevas tecnologías informáticas, elaboración de protocolos asistenciales conjuntos, etc.)[324-326]. En esta línea de actuación conjunta, se ha propuesto un nuevo modelo o *esquema de relación mixta* (asistencial y consultoría) entre Neumología y Asistencia Primaria[327] (evidencia C). Dicho modelo propugna una estrecha colaboración asistencial entre ambos colectivos, con historiales y protocolos conjuntos y empleo racional de recursos. Ha mostrado, además, un buen nivel de aceptación por parte tanto de los profesionales implicados como de los enfermos a los que atiende.

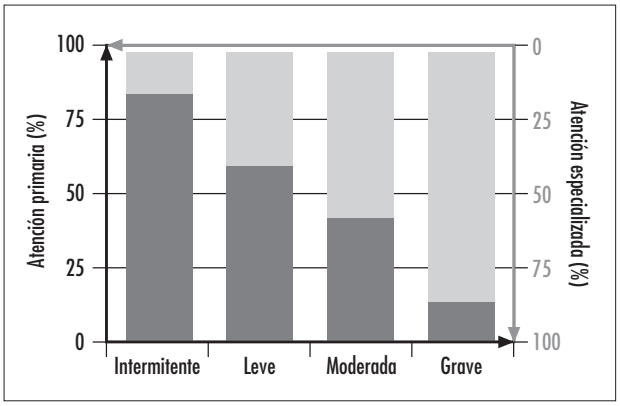


Figura 13.1. Nivel de implicación de la medicina de atención primaria y de la especializada en el asma según su nivel de gravedad

14. RECOMENDACIONES DE LOS PACIENTES DIRIGIDAS AL PERSONAL SANITARIO

Es muy escasa la información disponible acerca de las opiniones de los propios pacientes[328]. Tras un debate público al respecto, los socios de l'Associació Asmatològica Catalana (AAC) opinaron que:

– La sociedad en general, además de pacientes y familiares, debería tener el máximo de *información* sobre los diversos aspectos de la enfermedad. Y, fundamentalmente, los padres. Éstos podrían detectar de forma precoz la posibilidad de que sus hijos pudieran padecer la enfermedad, al no confundirla con resfriados o infecciones respiratorias recidivantes.

– El personal sanitario implicado en la asistencia de la enfermedad, tanto facultativos como personal de enfermería, e independientemente de su especialidad médica, debería *uniformizar* el abordaje diagnóstico, la información administrada a los pacientes y los tratamientos empleados.

– La guía GEMA, en otro formato de redacción sencilla y coloquial, debería difundirse entre la población en general y entre la asmática en particular. ●

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. http: //www.ginasthma.com.

2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1.720-1.745.

3. Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton (Ont): BC Decker Inc., 2001.

4. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Resp J 2001; 18: 598-611.

5. Grupo Español del Estudio Europeo de asma. El Estudio Europeo de asma. La prevalencia de síntomas relacionados con el asma en 5 regiones de España. Med Clin (Barc) 1995; 104 (13): 487-492.

6. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Med Clin (Barc) 1996; 106: 761-767.

7. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.

8. Sunyer J. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. European Community Respiratory Health Study (ECRHS). Eur Respir J 1999; 14: 885-891.

9. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. Ciba Foundation Symposium 1997; 206: 122-134.

10. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002; 347: 869-877.

11. Jason C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1997; 10: 1.795-1.802.

12. Martínez-Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol 1999; 35: 223-228.

13. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1.225-1.232.

14. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. Br Med J 1997; 314(7097): 1.795-1.799.

15. Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MK et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. Thorax 2001; 56: 312-314.

16. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. Eur Respir J 2001; 17: 881-886.

17. World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO fact Sheet Nº 206. http: // www. who.int/inf-fs/en/fact206.html. [Revisado en enero del 2000].

18. Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. Eur J Epidemiol 2001; 17: 545-549.

19. Bellido JB, Sunyer J. Evolución de la mortalidad por asma en los grupos de edad 5-34 y 5-44 años. España, 1975-1991. Gac Sanit 1997; 11: 171-175.

20. Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz RI. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Can general mortality data implicate a therapeutic agent? Arch Intern Med 1987; 147: 543-549.

21. Picado C, Montserrat JM, Lloberes P, Luengo M, Serra-Batlle J, Agustí A. Muerte por asma. Análisis de 21 casos. Med Clin (Barc) 1986; 87: 653-656.

22. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. Thorax 1990; 45: 170-175.

23. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA 1992; 268: 3.462-3.464.

24. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. Thorax 1986; 41: 833-839.

25. Anto JM, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Suárez-Cervera M, Vázquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemiological Committee. N Engl J Med 1989; 320: 1.097-1.102.

26. Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. JAMA 1990; 263: 2.323-2.328.

27. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324: 359-363.

28. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. N Engl J Med 1992; 326: 862-866.

29. Thompson S. On the social cost of asthma. Eur J Resp Dis 1984; 65: 185-191.

30. Mellis CM, Peat JK, Bauman AE, Woolcock AJ. The cost of asthma in New South Wales. Med J Aust 1991; 155: 522-528.

31. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. The costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J 1998; 12: 1.322-1.326.

32. Plaza V, Serra-Batlles J, Morejón E, Ferrer M. Quality of life and economics features of elderly asthmatics. Respiration 2000; 67: 65-70.

33. Blainey D, Lomas D, Beale A, Partridge M. The costs of acute asthma: how much is preventable? Health Trends 1991; 22: 151-153.

34. Clarck NM, Feldman CH, Evans D, Levinson MJ, Wasilewski, Mellins RB. The impact of health education on frequency and cost of health care use by low income children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 108-115.

35. Kelly CS, Anderssen CL, Pestian JP, Wenger AD, Finbch AB, Strope GL et al. Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 509-516.

36. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.

37. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 512-517.

38. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? Am J Resp Crit Care Med 1999; 160 (5Pt1): 1.473-1.480.

39. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. Br Med J 1996; 312: 1.195-1.199.

40. Wennergren G, Kristjánsson S. Wheezing in infancy and its long-term consequences. Eur Resp Mon 2002; 7: 116-130.

41. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58 (Supl 1): 1-94.

42. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. Thorax 1999; 54: 296-300.

43. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(6 Pt 1): 1.749-1.765.
44. Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F et al. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. Genomics 1999; 58: 1-8.
45. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. Eur Respir J 1999; 13: 2-4.
46. Martínez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. Am J Hum Genet 1994; 55: 555-565.
47. Cookson WO. Asthma genetics. Chest 2002; 121 (3 Supl): 7S-13S.
48. Los H, Koppelman GH, Postma DS. The importance of genetic influences in asthma. Eur Respir J 1999; 14: 1.210-1.227.
49. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. Respir Res 2002; 3(1): 7.
50. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. 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): 763-769.
51. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1.388-1.392.
52. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J 1989; 299(6710): 1.259-1.260.
53. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; 343: 538-543.
54. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. Lancet 2001; 358: 1.129-1.133.
55. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. Lancet 2000; 355: 1.680-1.683.
56. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12 (Supl): 1.456-1.459.
57. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. Br Med J 1997; 314: 999-1.003.
58. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 541-545.
59. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. Lancet 1994; 344: 357-362.
60. Greene LS. Asthma, oxidant stress, and diet. Nutrition 1999; 15: 899-907.
61. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. Med J Aust 1996; 164: 137-140.
62. Pistelli R, Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, Brancato G, Agabiti N et al. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to dietary salt intake and urinary potassium excretion in male children. Eur Respir J 1993; 6: 517-522.
63. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez 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: 1.344-1.349.
64. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. Br Med J 1999; 319: 815-819.
65. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. Thorax 2001; 56: 192-197.
66. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. Thorax 1998; 53(3): 204-212.
67. García-Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO_2) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10(2): 96-100.
68. Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. Eur Respir J 1996; 9: 2.541-2.552.
69. Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1.187-1.194.
70. Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. Clin Chest Med 2000; 21: 289-300.
71. Evans D, Levison MJ, Feldman CH, Clark NM, Wasilewski Y, Levin B et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 567-572.
72. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. Thorax 2000; 55: 466-470.
73. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. Clin Allergy 1988; 18: 351-358.
74. Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. Curr Opin Pulm Med 1999; 5: 68-75.
75. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.
76. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 34-39.
77. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 421-429.
78. Lambrecht BN, de Veerman M, Coyle AJ, Gutiérrez-Ramos JC, Thielemans K, Pauwels RA. Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. J Clin Invest 2000; 106: 551-559.
79. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med 2002; 346: 1.699-1.705.
80. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 24-33.
81. Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, McAnulty RJ. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278: L193-201.
82. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999; 353: 196-200.
83. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 651-663.
84. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. Clin Allergy Immunol 2002; 16: 43-75.
85. Holgate ST, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D. Bronchial epithelium as a key regulator of airway allergen sensitization and remodeling in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(3 Pt 2): S113-117.
86. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1.745-1.753.
87. Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airways hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1.469-1.476.

88. Berkman N, Robichaud A, Krishnan VL, Roesems G, Robbins R, Jose PJ et al. Expression of RANTES in human airway epithelial cells: effect of corticosteroids and interleukin-4, -10 and -13. Immunology 1996; 87: 599-603.
89. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989; 1: 520-524.
90. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of inflammation in biopsies from large aiways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 922-927.
91. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 229-233.
92. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. Eur Respir J 2000; 15: 1.014-1.021.
93. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, Shirato K. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. Eur Respir J 1996; 9: 1.395-1.401.
94. Sheehan JK, Richardson PS, Fung DC, Howard M, Thornton DJ. Analysis of respiratory mucus glycoproteins in asthma: a detailed study from a patient who died in status asthmaticus. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13: 748-756.
95. Hogg JC. Pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 9: 21-25.
96. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. J Appl Physiol 1990; 69: 849-860.
97. Redington AE, Roche WR, Madden J, Frew AJ, Djukanovic R, Holgate ST et al. Basic fibroblast growth factor in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 384-387.
98. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 1990; 3: 507-511.
99. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 951-958.
100. Wilson JW, Li X. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. Clin Exp Allergy 1997; 27: 363-371.
101. Fredberg JJ. Airway smooth muscle in asthma: flirting with disaster. Eur Respir J 1998; 12: 1.252-1.256.
102. Crapo R. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
103. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 71-75.
104. Álvarez MJ, Olaguibel JM, García BE, Rodríguez A, Tabar AI. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with non-specific bronchial hyperresponsiveness and maximal airway narrowing. Allergy 2000; 55: 355-362.
105. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. Thorax 1998; 53: 992-998.
106. Blackie SP, al-Majed S, Staples CA, Hilliam C, Pare PD. Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 79-83.
107. Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? J Asthma 1998; 35: 361-365.
108. McFadden ER Jr, Lyons HA. Serial studies of factors influencing airway dynamics during recovery from acute asthma attacks. J Appl Physiol 1969; 27: 452-459.
109. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998; 339: 1.194-1.200.
110. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 447-452.
111. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, López FA, Rodríguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 579-584.
112. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1.551-1.556.
113. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumol 1989; 25: 132-142.
114. Casan P, Burgos F, Barberá JA, Giner J. Espirometría. En: Manual SEPAR de procedimientos. Coordinadores: Burgos F, Casan P. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. SEPAR. Madrid: EGRAF, S.A., 2002.
115. Casan P, Roca J, Sanchís J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19: 567-569.
116. Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González Pérez-Yarza E. Cuándo se considera positivo el test de broncodilatación. An Esp Pediatr 2002; 57: 5-11.
117. Parameswaran K, Belda J, Sears MR. Use of peak flow variability and metacholine responsiveness in predicting changes from pre-test diagnosis of asthma. Eur Respir J 1999; 14: 1.358-1.362.
118. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1997; 24(Supl): 2S-8S.
119. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. Eur Respir J 1998; 12: 842-847.
120. Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with metacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. Chest 1993; 104: 149-154.
121. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparison of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV_1 responses, and metacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. Chest 2001; 119: 1.001-1.010.
122. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 1999; 161: 309-329.
123. American Thoracic Society. Standarization of spirometry. 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1.107-1.136.
124. Bardagí S, Calvo E, Casan P, de Diego A, Cimas J, Hernández E et al. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. Recomendaciones SEPAR-semFYC. Arch Bronconeumol 1998; 34: 394-399.
125. Arets HGM, Brackel HJL, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS end ERS criteria for spirometry? Eur Respir J 2001; 18: 655-660.
126. Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Peters JM. Quality of spirometry performance in children and adolescents. Chest 2000; 118: 665-671.
127. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. Eur Respir J 1999; 14: 659-668.
128. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 554-559.
129. Hellinckx J, de Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. Eur Respir J 1998; 12: 438-443.
130. Gapa M, Collin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. Eur Respir J 2002; 17: 141-148.

131. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 years of age. Eur Respir J 2002; 20: 907-911.
132. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 353-359.
133. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for V_{max}(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1.084-1.092.
134. Goldstein AB, Castile R, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 447-454.
135. Holt PG, Macaubas C, Strumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. Nature 1999; 402 (Supl): B12-17.
136. Malling HJ. Methods of skin testing. Allergy 1993; 14: 55-66.
137. Netherlands Society of Allergology, Committee on Skin Test Standardization. Report on skin test standardization. Clin Allergy 1988; 18: 305-310.
138. Belda J, Casan P, Sanchís J. El esputo inducido en el asma. En: Belda J, Casan P, Sanchís J, eds. Procedimientos de laboratorio. Clínica d'Asma i d'Al·lèrgia. Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona: Editorial Preimpresión Directa SL, 2001.
139. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. Eur Respir J 2002; 20 (Supl 37): 1s-2s.
140. Recommendations for standardised procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 2.104-2.117.
141. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. Thorax 2002; 57: 889-896.
142. Parameswaran K, Hargreave FE. Growing global interest in the non-invasive measurement of airway inflammation. Eur Respir J 2002 (Supl 38): 93S.
143. Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad asmática en el niño. Asma. An Esp Pediatr 2002; 56 (Supl 7): 37-43.
144. Turner MO, Taylor D, Bennett R, Fitzgerald M. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 540-546.
145. Emerman CL, Cydulka R. Effect of pulmonary function test on the management of acute asthma. Arch Intern Med 1995; 155: 2.225-2.228.
146. Cates C. Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Sys Rev 2000(3). CD001491.
147. Travers A, Jones AP, Kelly K. Intravenous beta2agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Sys Rev 2001(3).
148. Rodrigo G, Rodrigo G, Burstchin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Med 1999; 107: 363-370.
149. Rowe BH, Keller JL, Oxmann AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a metaanalysis. Am J Emerg Med 1992; 10: 301-310.
150. Manser R, Reid D, Abransson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. Cochrane Database Sys Rev 2001(3).
151. Rowe BH, Breztlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating acute asthmatic exacerbations of acute asthma in emergency department. Cochrane Database Sys Rev 2001(2). CD001490.
152. National Guideline Clearinghouse. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for managing an acute exacerbation of asthma. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2002.
153. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2000.
154. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2000.
155. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta-2-agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. Br Med J 1998; 317: 971-977.
156. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 979-983.
157. Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute asthma. N Engl J Med 1981; 305: 782-789.
158. Lim TK, Chin NK, Lee KH, Stebbings AM. Early discharge of patients hospitalized with acute asthma: a controlled study. Respir Med 2000; 94: 1.234-1.240.
159. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161(11 Supl): S1-S12.
160. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. Respir Med 1993; 87: 331-344.
161. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaladed formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1.405-1.411.
162. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1.481-1.488.
163. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. Br Med J 1999; 319: 87-90.
164. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiñá M, Sanchís J, Sobradillo V et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax 2003; 58: 204-210.
165. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 624-628.
166. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzo H, Burek A, Morris J et al. Four times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 624-628.
167. Villa-Asensi JR, Pérez-Frías J. Tratamiento farmacológico del asma. En: García-Marcos L, ed. Asma en Pediatría. Barcelona: Eds. Edipharma, 2002; 153-183.
168. North of England evidence based guideline development project summary version of evidence based guideline for the primary care management in adults. North of England Asthma guideline Development Group. Br Med J 1996; 312: 762-766.
169. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Aristizabal G, Laessig W et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr 2001; 138: 694-698.
170. Newman SP, Clark SW. Therapeutic aerosols. 1- Phisical and practical considerations. Thorax 1983; 38: 881-886.
171. Clark SW, Newman SP. Therapeutic aerosols. 2- Drugs available by the inhaled route. Thorax 1984; 39: 1-7.
172. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.

173. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993; 48: 233-238.
174. Plaza V, Casan P, Diego A, Gladiz JB, López Viñas A, Manresa F. Recomendaciones para la utilización de fármacos inhalados. Arch Bronconeumol 1996; 32(Supl): 8-9.
175. Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I et al. Normativa sobre la utilización de fármacos inhalados. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol 2000; 36: 34-43.
176. Giner J, Macián V, Hernández C y grupo EDEN. Estudio multicéntrico y prospectivo de «educación y enseñanza» del procedimiento de inhalación en pacientes respiratorios (estudio EDEN). Arch Bronconeumol 2002; 38: 300-305.
177. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metereddose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002; 19: 246-251.
178. Haro M, Lázaro C, Marín-Barbueno C, Andicoberry MJ, Martínez MD. Utilidad de la enseñanza del manejo del cartucho presurizado y el sistema Turbuhaler® en los pacientes hospitalizados. Arch Bronconeumol 2002; 38: 306-310.
179. NICE. Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma. Technology appraisal guidance nº 10. NHS National Institute for Clinical Excellence, 2000. En: http.//www.nice.org.uk
180. Bousquet J, Hejjaovi A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 292-305.
181. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analisis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med 1995: 151: 969-974.
182. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthm (Cochrane Review) En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
183. WHO Position Paper: allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53(Supl): 1-42.
184. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, Álvarez-Cuesta E, Canonica, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: vaccines for allergic diseases. World Health Organization. Allergy 1998; 44: 2-42.
185. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: S1-S40.
186. Plaza V, Giner J, Gómez J, Casan P, Sanchís J. Conocimientos y destreza en el manejo del inhalador Turbuhaler por parte del personal sanitario. Arch Bronconeumol 1997; 33: 113-117.
187. Plaza V, Sanchís J y CESEA Group. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. Respiration 1998; 65: 195-198.
188. Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, Morejón E. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. J Aerolsol Med 2002; 15: 59-64.
189. Carrión F, Maya M, Montan I, Díaz J, Marín J. Técnica de inhalación en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Arch Bronconeumol 2000; 36: 236-240.
190. Leach C, Davidson P, Hasselquist B, Boudreau R. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. Chest 2002; 122: 510-516.
191. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
192. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Whan U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 90: 135-138.
193. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 325-333.
194. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1.356-1.361.
195. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 730-734.
196. de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne cat allergen (Fel d I): environmental control with the cat in situ. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1.334-1.339.
197. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
198. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997; 336: 1.356-1.363.
199. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 842-846.
200. McWhorter, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 721-724.
201. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 861-865.
202. Jiménez Ruiz CA, Solano S, González JM, Ruiz M, Flórez S, Ramos A et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo (SEPAR). Arch Bronconeumol 1999; 335: 499-506.
203. Jiménez Ruiz CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez M, Díaz-Maroto et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol 2003; 39: 35-41.
204. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
205. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.
206. Medici TC, Grebski E, Wu J, Hinz G, Wuthrich B. Acupuncture and bronchial asthma: a long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. J Altern Complement Med 2002; 8: 737-750.
207. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. Thorax 2000; 55: 925-929.
208. Steurer-Stey C, Russi EW, Steurer J. Complementary and alternative medicine in asthma: do they work? Swiss Med Wkly 2002; 132: 338-344.
209. Ernst P, Fittzgerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations. Can Respir J 1996; 3: 89-100.
210. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, eds. Manual of asthma management. WB Saunders, 1995; 378-392.
211. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training end self management. Eur Respir J 2000; 16: 333-348.
212. Evans D. To help patients control asthma the clinician must be a good listener and teacher. Thorax 1993; 48: 685-687.
213. Mellins RB, Evans D, Zimmerman B, Clark NM. Patient compliance. Are we wasting our time and don't know it? Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1.376-1.377.
214. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library (4). Oxford: Update Software, 2002.
215. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma (Cochrane Review). En: the Cochrane Library (1). Oxford: Update Software, 2003.

216. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ et al. Self management education and regular practicioner review for adults with asthma. Cochrane database Syst Rev 2000; (2): CD 001117.
217. Simpson M, Buckman R, Steward M, Maguirre P, Lipkin M, Novack D et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. Br Med J 1991; 303: 1.385-1.387.
218. Coulter A. Paternalism or partnership? Patients have grown up-and there's no going back. Br Med J 1999; 319: 719-720.
219. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. En: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ, eds. Developmental aspects of health compliance behavior. Hittsdale, NS: Lawrence Associate, 1993; 303-333.
220. Creer TL, Backial M, Burns KL. Living with asthma. I. Genesis and development of a self-management program for childhood asthma. J Asthma 1988; 25: 335-362.
221. Creer TL, Kotses H, Reynolds VC. Living with asthma: Part II. Beyond CARIH. J Asthma 1989; 26: 31-51.
222. Boulet L-P, Chapman KR, Green LW. Asthma education. Chest 1994; 106: 184S-196S.
223. Green LW, Frankish J. Theories and principles of health education applied to asthma. Chest 1994; 106: 219S-230S.
224. Beasley R, Cushley M, Holgate ST. A self help management plan in the treatment of adult asthma. Thorax 1989; 44: 200-204.
225. Ignacio García JM, González Santos P. Asthma self management education program by home monitoring of peack expiratory flow. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 353-359.
226. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2000; 94: 279-287.
227. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 12-18.
228. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. Chest 1997; 112: 1.134-1.138.
229. Kendrick,AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. Br Med J 1993; 307: 422-424.
230. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. Thorax 1999; 54: 15-19.
231. Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1.383-1.384.
232. López-Viña A, del Castillo Arévalo F. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. Respir Med 2000; 94: 760-766.
233. Mullol J. Rinitis alérgica en el año 2000. Clasificación y tratamiento actualizado. Arch Bronconeumol 2000; 36: 605-607.
234. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 301-344.
235. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax 1991; 46: 895-901.
236. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 Supl): 147-134.
237. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Allergy Asthma Proc 1996; 17: 243-249.
238. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 99-103.
239. Dykewicz MS, Finerman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 463-468.
240. Anderson SD. Exercise-induced asthma. En: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. Allergy: Principles and practice. 3.ª ed. St. Louis: CV Mosby, 1988.
241. Drobnic F. Tesis Doctoral. Unitat Docent Hospital de la Sta. Creu i de St. Pau. UAB Barcelona, 1993.
242. Godfrey S. Exercise induced asthma: clinical, physiological, and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 1-17.
243. Valencia A, Casan P, Perpiñá M, Sebastián MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Arch Bronconeumol 1998; 34: 36-44.
244. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. Thorax 1971; 26: 396-401.
245. Bardagí S, Agudo A, González CA Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in school children from a Mediterranean town. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1.112-1.115.
246. Wooley M, Anderson SD, Quigley BM, Duration of protective effect of terbutaline sulphate and cromolyn sodium a combination on exercise-induced asthma. Chest 1990; 97: 39-45.
247. Waalkens HJ, van Essen-Zanduliel EEM, Gerrilsen J, Duiverman EJ, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Eur Respir J 1993; 6: 652-656.
248. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med 1998; 339: 147-152.
249. World antidoping Agency. [www.wada-ama.org].
250. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe persitent asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 737-743.
251. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1.532-1.539.
252. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2.341-2.351.
253. Nimmgadda SR, Spahn JD, Leung DY, Szefler SJ. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 345-355.
254. Rodríguez-Jerez F, Plaza V, Tárrega J, Casan P, Rodríguez J. Función tiroidea y asma de difícil control. Arch Bronconeumol 1998; 34: 429-432.
255. Weissler JC. Syndromes of severe asthma. Am J Med Sci 2000; 319: 166-176.
256. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. Chest 1993; 103: 1.662-1.669.
257. Wenzel SE. Approach to severe asthma: experience of a national referral center. En: Holgate ST, Boushey H, Fabbri L, eds. Difficult asthma. Londres: Dunitz, 1999; 535-543.
258. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. Eur Respir J 1999; 13: 1.198-1.208.
259. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 1990; 3: 588-593.
260. Quirce Gancedo S, Sastre Domínguez J. Definición y clasificación. En: Sastre J, Quince S, eds. Patología Respiratoria Alérgica Ocupacional. Emisa, 2003; 17-22.
261. Bernstein DI, Bernstein IL. Occupational asthma. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: Principles and practice. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998; 963-980.
262. Fraj J, Duce F, Lezaun A. La prueba de provocación bronquial específica en el diagnóstico de asma ocupacional. Arch Bronconeumol 1997; 33: 444-449.

263. Zacharisen MC. Occupational asthma. Med Clin North Am 2002; 86: 951-971.
264. Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. Arch Bronconeumol 1997; 33: 462-471.
265. Centers for Disease Control. Asthma-United States, 1980-1990. JAMA 1992; 268: 1.995-1.999.
266. Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. N Engl J Med 1994; 331: 1.542-1.546.
267. Sears MR, Rea HH. Patients ar risk for dyung of asthma: New Zealand experience. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 477-481.
268. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA et al. A comparison of asthma deaths and near fatal-asthma attacks in South Australia. Eur Respir J 1994; 7: 490-497.
269. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. Chest 2002; 121: 1.407-1.413.
270. Miller BC. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 481-486.
271. Yellowless PM, Ruffin RE. Psychological defences and copting styles in patients following a life-threatening attacks of asthma. Chest 1989; 95: 1.293-1.303.
272. Strunk RC. Workshop on the identification of the fatality-prone patient with asthma. Summary of workshop discussion. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 455-457.
273. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1.804-1.809.
274. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV et al. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? Am Rev Respir Dis 1993; 148: 713-719.
275. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Frequency, clinical characteristics and course. Eur Respir J 2002; 19: 846-852.
276. Plaza V, Serrano J, Picado C, Cosano J, Ancochea J et al. Características clínicas de las crisis de Asma de Riesgo Vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. Med Clin (Barc) 2003; en prensa.
277. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M et al. Chemosensitivity and perception of dyspnoea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1.329-1.334.
278. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. Eur Respir J 1996; 9: 1.775-1.778.
279. McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. Ann Intern Med 1997; 127: 142-147.
280. Molfino NA, Nannini LJ, Rebuck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. Chest 1992; 101: 621-623.
281. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332-336.
282. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 76-81.
283. Plaza V, Serrano J. Asma fatal o casi fatal. Experiencia española. Arch Bronconeumol 2000; 36: 13-18.
284. Kircher S. Variables affecting asthma course during pregnancy. Ann Allergy Asthma Inmunol 2002; 89: 463-466.
285. Demisse K. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. Am J Respir Care Med 1998; 158: 1.091-1.095.
286. Clifton VL. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. Am J Respir Crit Care Med 2001: 164: 546-553.
287. Wendel PJ. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 150-154.
288. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 392-395.
289. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 251-259.
290. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, Haponik E, Skinner EA et al. Asthma in older patients. Factors associated with hospitalization. Arch Intern Med 2002; 162: 1.123-1.132.
291. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114: 275-283.
292. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002; 10: 685-692.
293. de Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, Cobos N. Fibrosis quística en adultos: estudio de 111 pacientes. Med Clin (Barc) 2002; 119: 605-609.
294. Otero I, Montero C, Blanco M, Valino P, Verea H. Aspergilosis broncopulmonar alérgica pseudotumoral. Arch Bronconeumol 2000; 36: 351-353.
295. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000; 342: 756-762.
296. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.
297. Orriols R, Roman A, Bosch J, Sampol G, Bernado L, Morell F. Síndrome de Churg-Strauss: 8 casos en los últimos 10 años. Med Clin (Barc) 1989; 92: 241-244.
298. Ríos JJ, Gómez J, Suárez I, Gutiérrez M, Vázquez JJ et al. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. Rev Clin Esp 2000; 200: 597-601.
299. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 26-37.
300. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet 2003; 361: 587-594.
301. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: S1-19.
302. Newman KB, Dubester SN. Vocal cord dysfunction: masquerador of asthma. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15: 161-167.
303. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. Clinical features of vocal card dysfunction. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1.382-1.386.
304. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Gorbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. Chest 1999; 116: 1.676-1.682.
305. Landwehr LP, Wood RP, Blager FB, Milgrom H. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasn in adolescents. Pediatrics 1996; 98: 971-974.
306. Christopher KL, Wood RP II, Eckert RC et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. N Engl J Med 1983; 308: 1.566-1.570.
307. Ramírez RJ, León I, Rivera LM. Episodic laryngeal diskinesia: clinical and psychiatric characterization. Chest 1986; 90: 716-721.
308. Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, Roesler TA, Wamboldt F. Psychological and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction. J Asthma 1998; 35: 409-417.
309. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP 2nd et al. Irritant associated vocal cord dysfunction. Occup Environ Med 1998; 40: 136-143.
310. McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquering as exercise induced asthma: a physiologic cause for «choking» during athletic activities. Respir Crit Care Med 1996; 153: 942-947.
311. Rundell KW, Spiering BA. Inspiractory stridor in elite athletes. Chest 2003; 123: 468- 474.
312. Healley DE, Swift E. Paradoxical vocal cord dysfunction in an infant with stridor and gastroesophageal reflux. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 34: 149-151.
313. Ayres JG, Gabbott PLA. Vocal cord dysfunction and laringeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance? Thorax 2002; 57: 284-285.

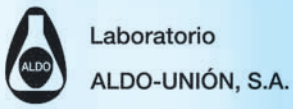
314. Andronopoulos MG, Gallivan GJ, Gallivan KH. PYLM, PUCD, EPL, and irritable larynx syndrome: what are we taking about and how do we treat it? J Voice 2000; 14: 607-618.
315. Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. Thorax 1991; 46: 401-404.
316. Perkins P, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge Testing. Chest 2002; 122: 1.988-1.993.
317. Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 8-13.
318. Sullivan M, Heywood BM, Beukelmon DR. A treatment for vocal cord dysfunction in female athletes: an outcome study. Laryngoscope 2001; 111: 1.751-1.755.
319. Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction: don't mistake it for asthma. Physician Sports Med 1998; 26: 63-74.
320. Brightling CE, Wars R, Lay K, Wardlaw AJ, Pavrd ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 406-410.
321. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. Clin Exp Allergy 2000; 30: 41-47.
322. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? Thorax 2003; 58: 14-18.
323. GRASSIC. Effectiveness of routine self monitoring of peack flow in patients with asthma. Grampian Asthma study of integrated care. Br Med J 1994; 308: 564-567.
324. Martínez González A. Cómo organizar una consulta de asma y EPOC. En: Martín Zurro A, Argimon Pallas JM, Jiménez Villa J, eds. Atención al paciente con asma y EPOC en la consulta del médico de familia. 1.ª ed. Barcelona: Masson SA, 2002; 156-159.
325. Contel Segura JC. La atención a domicilio como modelo de atención compartida. Aten Primaria 2000; 25: 526-527.
326. Martín Zurro A. Compartir y coordinar la atención de los pacientes entre el hospital y la atención primaria. Algunas propuestas prácticas. Aten Primaria 2000; 26: 65-68.
327. Plaza V, Rodríguez Trigo G, Peiró M, Fernández S, Nolla T, Puig J et al. Grado de satisfacción de médicos de Atención Primaria y pacientes sobre un nuevo esquema asistencial neumológico extrahospitalario. Arch Bronconeumol 2003; 39: 57-61.
328. Taggart VS. Implementation of the guidelines: a patient's perspective. Eur Respir Rev 1995; 5: 112-115.

Edita:

Mayo
EDICIONES MAYO, S.A.

©2003 Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA)
Muntaner, 374, 4.º / 08006 Barcelona
Tel.: 93 209 02 55 / Fax: 93 202 06 43
edmayo@edicionesmayo.es

ISBN: 84-89980-95-0
Depósito legal: B-28034-03
Impresión: Euro-Gràfica Sant Vicenç, S.L.

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir
ninguna parte de esta publicación,
ni almacenarla en cualquier sistema recuperable,
ni transmitirla por ningún medio electrónico,
mecánico, fotocopiado, en discos, ni por cualquier
otra forma de transmisión de información, sin la
previa autorización por escrito del titular del copyright.

La Guía Española para el Manejo del Asma
recibe soporte de: