

Guía Española para el Manejo del Asma

V. Plaza Moral, F.J. Álvarez Gutiérrez, P. Casan Clarà, N. Cobos Barroso, A. López Viña, M.A. Llauger Rosselló y J.A. Quintano Jiménez, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores*.

Definición

No existe una expresión 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 Asma¹ esta enfermedad se define como una “inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia con 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 autores² 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.

Epidemiología

Prevalencia

En el adulto. El asma es una enfermedad crónica que afecta a todas las edades, por lo que 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, y en este sentido, los resultados del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (Community Respiratory Health Survey –ECRHS–) mostraron que, a principios de los años noventa, un 4,5% (límites, 2-11,9%) de la población de 20 a 44 años tenía asma, definida 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 asma⁴. Este estudio puso de manifiesto que su prevalencia fue más elevada en Australia, Nueva Zelanda, Estados Uni-

dos, 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: un 10% en Albacete, un 6,5% en Barcelona, un 5% en Galdakano, un 14,5% en Huelva y un 9,4% en Oviedo⁵. Cuando a la definición anterior basada en síntomas se añadió la presencia de hiperrespuesta bronquial (caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo –FEV₁– igual o superior a un 20% del FEV₁ basal tras la inhalación de metacolina, extrapolada hasta 8 μmol), las prevalencias fueron lógicamente inferiores: un 4,7% en Albacete, un 3,5% en Barcelona, un 1,1% en Galdakano, un 1% en Huelva y un 1,7% en Oviedo⁶. 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, con una prevalencia más elevada en mujeres⁷.

Aunque en numerosos estudios se evidencia un aumento de prevalencia de asma entre los años sesenta y los noventa del siglo XX, 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 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 elevadas⁸. Aunque los motivos del aumento de la prevalencia de asma no están bien establecidos, éste ha coincidido con el de la prevalencia de atopia⁹. Este hallazgo, junto con las evidencias sobre la relación inversa entre exposición a endotoxinas y asma¹⁰, sugiere que una menor exposición a agentes infecciosos en los primeros años de vida puede haber favorecido una mayor prevalencia de atopia y a una mayor susceptibilidad al asma.

Un aspecto importante de los estudios sobre la prevalencia de asma es que permiten estimar en qué porcentaje de la enfermedad no está diagnosticada ni se sigue un control médico adecuado. En el ECRHS, el porcentaje de personas de 20 a 44 años que declaró 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 Países Bajos, Suecia, Nueva Zelanda y Reino Unido¹¹. En España los datos de este mismo estudio pusieron de ma-

*Los profesionales e instituciones que han participado en la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) aparecen en la pág. 34.

nifiesto que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y que, entre las que padecían síntomas frecuentes, un 26% no seguía ningún tratamiento¹².

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 de edad varió entre un 1,6% en Akola (India) y 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%; en la Europa comunitaria, en Atenas se registró una prevalencia del 3,7%. En líneas generales, los datos indican que las mayores prevalencias se dan sobre todo en los países anglosajones, aunque también se observan cifras muy elevadas en Centroamérica y Sudamérica (ostensiblemente mayores que en España o Portugal), lo que relativiza el estilo de vida occidental como un factor de riesgo¹³. La prevalencia de asma en niños parece estar aumentando de forma constante en los países industrializados desde los años setenta del siglo pasado, aunque es cierto que en la mayoría de los estudios transversales en que se han comparado dos momentos distintos en el tiempo se han utilizado mediciones subjetivas. La magnitud del incremento es mayor en los países anglosajones¹⁴; así, algunos autores de Reino Unido e Italia sugieren que recientemente se ha podido llegar a una meseta en sus respectivos países^{15,16}. En España, donde se dispone ya de datos preliminares en que se comparan las cifras de 1994 con 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 de edad. Este aumento también se ha observado en enfermedades alérgicas como la rinitis y la dermatitis.

Mortalidad

En comparación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la mortalidad por asma es baja. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2000, en la actualidad se producen unas 180.000 muertes anuales por asma en todo el mundo¹⁷. En España, la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades disminuyó de 37,8 muertes por millón de varones en 1980-1981 a 10,1 en 1996, mientras que en las mujeres la tasa pasó de 19,5 a 13,218. Esta tendencia decreciente no parece observarse en la población más joven¹⁹. Los factores asociados con la mortalidad por asma no están bien establecidos por la existencia de resultados contradictorios y porque diversos estudios de series de casos pueden presentar sesgos de selección importantes. Los factores asociados con un mayor riesgo de muerte en personas que padecen asma (véase también el apartado "Asma de riesgo vital") son la infravaloración de la gravedad por el médico o el paciente²⁰; el mal control del asma²¹; el tratamiento excesivo con fenoterol²²; el infratratamiento con esteroides

inhalados²³, y un bajo nivel socioeconómico²⁴. De un 20 a un 30% de las muertes por asma se producen de manera súbita, y existe evidencia de este tipo de muerte durante epidemias de asma por inhalación de polvo de soja²⁵. Este mismo patrón de mortalidad podría corresponder a los picos estacionales de mortalidad²⁶, si bien en este caso los alérgenos relevantes podrían ser hongos como *Alternaria*²⁷.

Impacto socioeconómico

La elevada prevalencia y el carácter crónico del asma ocasionan que resulte una enfermedad "cara" para la sociedad, especialmente en los países industrializados. En Estados Unidos se estima que el tratamiento del asma consume entre el 1 y el 2% del total de los recursos destinados a la salud pública²⁸. 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, en un estudio efectuado en la comarca de Osona (Barcelona) se constató que los costes indirectos representaban el 69% del total³¹. En este sentido, la mayor edad de los pacientes³² y el asma persistente grave³¹ 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 inhalados³³, una mejor educación de los pacientes³⁴ y el seguimiento de las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica³⁵.

Historia natural

El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas vitales, y 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 padeciéndolas a los 6 años³⁶. 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 obstante, no es posible determinar hasta qué punto parte de esta evolución se debe al tratamiento³⁷. 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 durante su vida³⁸. En un estudio longitudinal de

una amplia cohorte de ámbito nacional en Reino Unido se evidenció 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 intermitente³⁹. Los motivos que determinan la persistencia de los síntomas aún no están bien establecidos, pero posiblemente incluyen la atopía y los antecedentes familiares de atopía, la exposición pasiva al tabaco, la presentación tardía de los primeros síntomas, la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) en los primeros meses de vida, el bajo peso al nacer y la prematuridad, la gravedad y la frecuencia 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. Así, en un estudio comunitario llevado a cabo en Reino Unido, en que se incluyó a 3.373 asmáticos, el 4,6% seguía un tratamiento para el asma grave⁴².

Factores de riesgo

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 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 han mostrado que la concordancia entre monocigóticos es ostensiblemente mayor que entre dicigóticos (~ 60% frente a ~ 25%), lo que indica la gran carga genética del asma⁴⁵. 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 aún por definir⁴⁶.

TABLA I
Loci cromosómicos que se han relacionado con el asma con más consistencia

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

Revisada por Cookson⁴⁷. IL: interleucina; CD-14: receptor de alta afinidad para lipopolisacáridos bacterianos; GM-CSF: factor estimulador 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: interferón; NOS1: sintetasa 1 del óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IgA: inmunoglobulina A.

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, factor de necrosis tumoral -TNF-, CD-14, etc.) bien por asociarse 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 I)^{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; así, la resistencia a *Plasmodium falciparum*, por ejemplo, se asocia con 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 betaadrenérgicos (AA- β_2) o los antileucotrienos en las personas según determinados polimorfismos genéticos⁴⁹.

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 sexo, 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.

Alérgenos. Probablemente el factor ambiental de mayor riesgo en el asma es la exposición a alérgenos. Sin embargo, la alergia no es necesariamente la causa del asma; así, es probable que exista un origen común de ambas enfermedades 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 alérgica, así como la dosis a la que se ha estado expuesto, parece tener importancia. Esto se aplica especialmente a los ácaros del polvo; de hecho una mayor exposición a los ácaros se ha relacionado con una mayor prevalencia de asma posterior⁵⁰, 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}.

La hipótesis de la higiene. Diversos estudios han puesto de manifiesto que diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos, como el número de hermanos⁵², la asistencia a guarderías⁵³, el contacto con endotoxinas bacterianas en granjas⁵⁴ o en el polvo doméstico⁵⁵, las dietas macrobióticas⁵⁶ o el padecimien-

to de algunas enfermedades infecciosas⁵⁷, se relacionan con una menor prevalencia de asma. Se especula acerca de si existe una “ventana de oportunidad” (probablemente durante el embarazo y las primeras semanas de la vida) para que esta protección sea eficaz, modulando un sistema inmunológico aún inmaduro para que responda según el modelo T_H1 (antiinfeccioso), y no según el T_H2 (proalérgico). Las infecciones virales, en especial las ocasionadas por el virus respiratorio sincitial (VRS), se han relacionado de forma muy consistente con la aparición de sibilancias recurrentes en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, este riesgo desaparece durante la adolescencia⁵⁸.

Factores nutricionales. El aparente aumento de la prevalencia de asma en los países desarrollados parece coincidir con un cambio en el tipo de alimentación: del modelo anterior, basado en alimentos frescos y de preparación sencilla, se ha pasado hoy a otro 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 han apoyado estas relaciones⁵⁹⁻⁶². Por otro lado, se ha observado que la obesidad, especialmente en las mujeres, podría ser un factor de riesgo de asma⁶³.

Factores neonatales. Determinadas circunstancias del embarazo (mayor o menor duración de lo normal) o el parto (distócico) se han relacionado con más presencia de asma. Durante años se ha supuesto 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}.

Tabaco y contaminación. No parece existir ninguna duda de que el hábito de fumar materno incrementa el riesgo de asma hasta en un 37% a los 6 años y en un 13% después^{65,66}. Por el contrario, la polución atmosférica parece que contribuye poco al aumento de casos de asma^{67,68}. Sin embargo, la capacidad de algunos contaminantes, como las partículas de combustión del gasoil, para transportar alérgenos debe tenerse en cuenta, pero más como un factor desencadenante que como un factor de riesgo⁶⁹.

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 un mismo individuo, según los momentos.

Directos. Las infecciones respiratorias virales, sobre todo en el niño, constituyen probablemente el factor desencadenante más frecuente. Los virus más generalmente implicados son *Rhinovirus*, el virus respiratorio sincitial e *Influenzavirus*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 tabaco⁷¹, el humo de hogueras, los aerosoles, los compuestos orgánicos volátiles (p. ej., barnices), las emisiones industriales (SO_2 , partículas, NO_x) 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 claro⁷³.

Indirectos. Las circunstancias meteorológicas, por otro lado, pueden causar episodios de contaminación atmosférica (inversión térmica) o de aumento de concentración de alérgenos (tormentas), por lo que son capaces de provocar indirectamente crisis de asma. El ejercicio es probablemente el factor desencadenante de crisis breves más frecuente, tanto en niños como en adultos⁷⁴. Asimismo, las expresiones extremas de emoción, como la risa, el llanto, el enfado o el miedo, pueden rovar hiperventilación y, por el mismo mecanismo indirecto que el ejercicio, pueden desencadenar una crisis de broncoespasmo. También pueden causar crisis de asma algunos alérgenos 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 como medicamentos, son también capaces de originar broncoespasmo⁷⁵ (véase el apartado “Asma e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos”). Otras circunstancias que se han relacionado son la menstruación, el embarazo (véase el apartado “Asma y embarazo”) y el reflujo gastroesofágico (véase el apartado “Enfermedad por reflujo gastroesofágico”) ⁷⁶.

Patogenia

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 II), mientras que los efectos inflamatorios son secundarios a la liberación de mediadores procedentes de las diferentes estirpes celulares (tabla III). En esta inflamación se implican diferentes líneas celulares y en ella 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.

Células dendríticas. Se cree que son macrófagos diferenciados situados en la luz bronquial. Tienen una especial relevancia en los fenómenos de sensibilización alérgica. Fagocitan alérgenos, los procesan en forma de péptidos y los exponen en superficie en presencia de complejo principal de histocompatibilidad. Tienen ca-

TABLA II
Citocinas más relevantes en la inflamación asmática

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

IL: interleucina; IFN-γ: interferón gamma; GM-CSF: factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos; TGF: factor transformador del crecimiento; TNF: factor de necrosis tumoral; RANTES: *regulated on activation, normal T cell expressed, and secreted*. ↓: disminuye o inhibe; ↑: incrementa o potencia.

pacidad migratoria hacia los ganglios linfáticos regionales para estimular a los linfocitos no diferenciados (T_{H0}) favoreciendo su diferenciación a linfocitos T_{H2} específicos para alérgenos^{77,78} (fig. 1).

Mastocitos. Están ligados a la respuesta broncoconstrictora inmediata a través de la histamina y los leucotrienos y otros mediadores. Los sujetos asmáticos tienen mayor población de mastocitos, tanto en la luz bronquial como infiltrando el músculo liso de la pared⁷⁹. 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 alérgenos e IgE específica unida a los receptores de membrana, o bien por otros mecanismos menos conocidos⁸⁰ (fig. 2). Además, los mastocitos de los individuos 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, ya que estimulan los fibroblastos⁸¹.

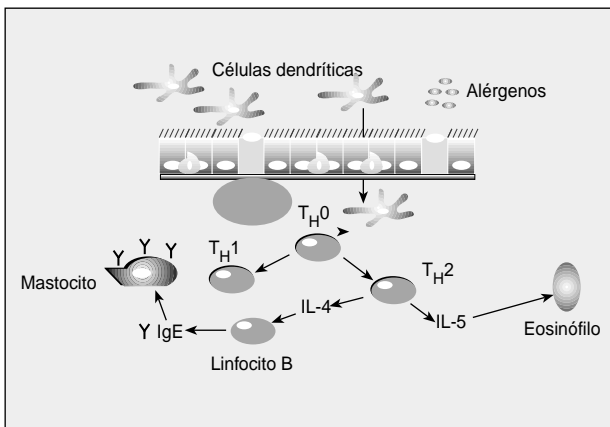


Fig. 1. Acción de las células dendríticas que favorecen la maduración de los linfocitos T_{H0} a T_{H2} específicos.

TABLA III

Células inflamatorias	Mediadores	Efectos
Mastocitos	Histamina	Edema
Eosinófilos	Leucotrienos	Hipersecreción
Linfocitos T _{H2}	PAF	Contracción muscular
	Prostanoides	Hiperrespuesta bronquial
Células estructurales	Óxido nítrico	Alteraciones estructurales (remodelado)
Epitelio	Cininas	
Músculo liso	PBME	
Endotelio	PCE	
Fibroblastos		

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.

Linfocitos. Los linfocitos T_{H2} guardan la memoria específica del alérgeno 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.

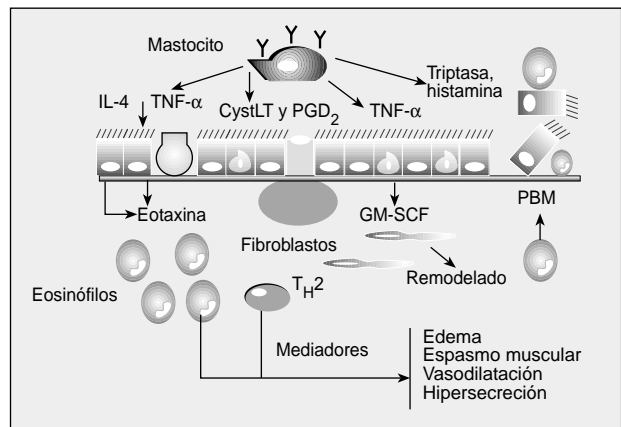


Fig. 2. Acciones del mastocito activado en el asma.

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 que destacan el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la 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}. Éstas son las células con mayor responsabilidad en la respuesta tardía del asma.

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

Células estructurales de la pared bronquial. Han cobrado especial relevancia en el inicio y el 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 en el asma el epitelio lidera el daño estructural. La relación del epitelio con los fibroblastos subepiteliales sería la vía principal para los fenómenos de remodelado bronquial⁸⁵, por lo que en las características de la matriz extracelular de la pared bronquial se implican, cada vez más, las células musculares como inductoras de cambios.

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.

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 desnuda 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 hipere-

respuesta 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, que atraen eosinófilos activados, responsables del posterior daño epitelial, a través de dos potentes quimiocinas: RANTES y eotaxina⁸⁸.

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}.

Capilares sanguíneos. La biopsia bronquial en asmáticos ha demostrado un incremento de la superficie capilar que contribuye al aumento del grosor de la pared⁹¹. 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 edema² y mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales⁹², lo que facilita la diapédesis celular.

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}.

Músculo liso. El volumen de las estructuras musculares de los asmáticos llega a ser hasta cuatro veces superior al de los sujetos sanos⁹⁵. La hipertrofia muscular parece secundaria a diversos estímulos: los mediadores de la inflamación, las citocinas y, especialmente, la actividad de los factores de crecimiento. Además, parece razonable la teoría de la hipertrofia secundaria a un estímulo contráctil repetido². 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 bronquiolos⁹⁶.

Fibroblastos. Son células residentes de especial importancia en el fenómeno del remodelado bronquial⁹⁷. Se ha demostrado que su número se encuentra incrementado, y su población se ha relacionado con el grosor de la membrana reticular⁹⁸. Nuevas hipótesis en la etiopatogenia del asma le atribuyen una especial responsabilidad⁸⁵.

Matriz conjuntiva extracelular. En los asmáticos muestra un incremento de tenascina y colágeno, lo que aporta mayor rigidez al conjunto de la pared bronquial⁹⁹. La mayoría de las células implicadas en el asma tiene

mecanismos desarrollados para inducir la producción tanto 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.

Adventicia bronquial. Es la estructura anatómica más profunda de la pared bronquial, y en los pequeños bronquios constituye 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 basal¹⁰⁰. 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 miorelajante¹⁰¹.

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 IV).

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 biológicos¹⁰². En los asmáticos, la inhalación de un estimulante colinérgico produce la caída progresiva del FEV₁, mientras que en sujetos no asmáticos la caída es inferior y se produce en meseta (fig. 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 constricción¹⁰⁴. 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 alérgenos 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 subyacentes¹⁰⁵.

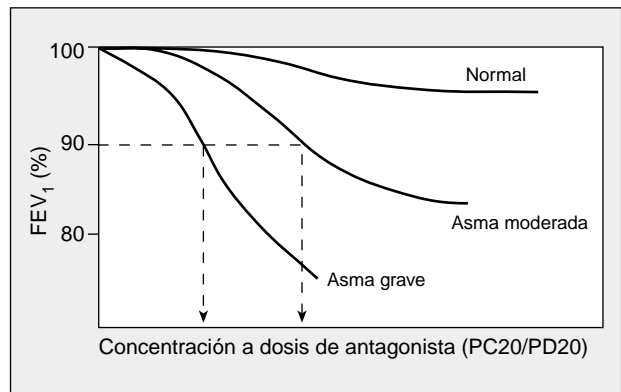


Fig. 3. Prueba de provocación bronquial. Curva dosis/respuesta.

TABLA IV
Alteraciones funcionales del asma

<i>Hiperrespuesta bronquial</i>
Inflamación, alteraciones estructurales y factores genéticos
<i>Obstrucción reversible</i>
Broncospasmo
Edema bronquial
Secreción mucosa
<i>Obstrucción irreversible</i>
Remodelado bronquial
<i>Obstrucción de pequeñas vías y cambios en el parénquima</i>

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 alérgenos y contaminantes aéreos, en personas sensibles a antiinflamatorios 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 más 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 FEV₁, de los flujos mesoespiratorios y del índice FEV₁/capacidad vital forzada (FVC) (%). Es característico del asma que estas alteraciones reviertan a los pocos minutos de inhalar un AA-β₂. La capacidad pulmonar total (TLC) aumenta con la obstrucción y se normaliza al mejorar el FEV₁¹⁰⁶. Como en otras enfermedades obstructivas, la medida de la FVC suele ser inferior a la de la capacidad vital lenta¹⁰⁷ pero, en el asma, la diferencia desaparece con broncodilatadores, con los que la FVC puede aumentar en mayor proporción que el FEV₁ y ocasionar un descenso paradójico del índice FEV₁/FVC (%)¹⁰⁸. En los pacientes con asma el FEV₁ tiende a reducirse a un ritmo mayor que en la población sana¹⁰⁹ y, en fases avanzadas con gran inflamación y

cambios estructurales (remodelado), la obstrucción es poco reversible y responde menos a los broncodilatadores y los 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 FEV₁ dentro de los límites de referencia, se ha demostrado un aumento de las resistencias periféricas por afeción de pequeñas vías aéreas¹¹⁰. Este hecho explica la persistencia de alteraciones gasométricas después de las crisis a pesar de la normalidad del FEV₁¹¹¹. En la variante de asma nocturna se han evidenciado alteraciones en el parénquima¹¹².

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.

**TABLA V
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 cardíacas: insuficiencia cardíaca izquierda, valvulopatías
Reflujo gastroesofágico
Tos por IECA
Tromboembolia pulmonar
Disnea psicógena

IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

**TABLA VI
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

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 atopía son aspectos que deben tenerse muy en cuenta. Se han elaborado y validado diferentes cuestionarios de síntomas para su uso en estudios epidemiológicos¹³.

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 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. En la tabla V se expone el posible diagnóstico diferencial con otras enfermedades, entre las que cabe destacar la posible confusión con la EPOC. No obstante, ambas enfermedades pueden coexistir y en estos casos el diagnóstico resulta más difícil. En la tabla VI se recogen algunas de las diferencias más relevantes entre ambas enfermedades.

Función pulmonar

En el adulto. El estudio de la función pulmonar en el asma se fundamenta en demostrar la presencia de obstrucción variable o reversible, acompañada de hiperrespuesta bronquial frente a diferentes estímulos inespecíficos o específicos⁴¹. En la figura 4 se presenta el algoritmo diagnóstico secuencial recomendado, en el que figuran las exploraciones de función pulmonar que se deben considerar.

1. *Espirometría.* La obstrucción bronquial se mide mediante la espirometría. Para ello, la SEPAR dispone de una normativa¹¹³ que especifica el procedimiento de realización y que ha sido revisada recientemente¹¹⁴. La variable que define la obstrucción bronquial es la relación FEV₁/FVC (%), y la magnitud de la obstrucción se caracteriza a partir del valor del FEV₁. La variabilidad de esta determinación a lo largo del tiempo, de forma espontánea o por la acción de fármacos, es característica de la enfermedad y si está ausente en presencia de síntomas característicos, puede 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 (en la tabla VII se recogen las diferentes formas de realizarla). Se considera una respuesta broncodilatadora significativa el incremento del FEV₁ 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 FEV₁^{115,116} (evidencia C).

TABLA VII
Diferentes 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 min Administrar prednisona o prednisolona 30 mg/día durante 14 días. Posteriormente repetir la espirometría Respuesta significativa Incremento del 12% 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.

TABLA VIII
Diagnóstico del asma mediante el medidor de flujo espiratorio máximo

Objetivo Determinar una variación diurna superior al 20% en más de 3 días durante una semana en un registro de, al menos, 2 semanas Fórmula recomendada $(\text{Valor mayor} - \text{Valor menor}) \times 100 / \text{valor mayor}$ Ejemplo -Valor mayor: 400 l/min; valor menor: 300 l/min -Amplitud de la variabilidad = $400 - 300 / 400 \times 100 = 25\%$

PEF: flujo espiratorio máximo.

2. Flujo espiratorio máximo (PEF). Su determinación seriada es de gran ayuda en el diagnóstico, especialmente en el asma ocupacional (véase el apartado “Asma ocupacional”). 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 seriadas¹¹⁷. Algunas sociedades⁴¹ 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 excluirlo¹¹⁸. Se acepta como significativa una amplitud de variabilidad en el PEF superior al 20% (tabla VIII)¹¹⁹ (evidencia B).

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 FEV₁ con una concentración de metacolina igual o inferior a 8 mg/ml (PC20) se considera positivo y muy sugestivo de asma¹²⁰. Algunos autores han propuesto que la variabilidad del PEF estaría relacionada con la mayor respuesta del FEV₁ 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 intercambiables¹²¹, y la mejor manera de conocer el grado de hiperrespuesta bronquial consistiría en medirla directamente¹²². En condiciones

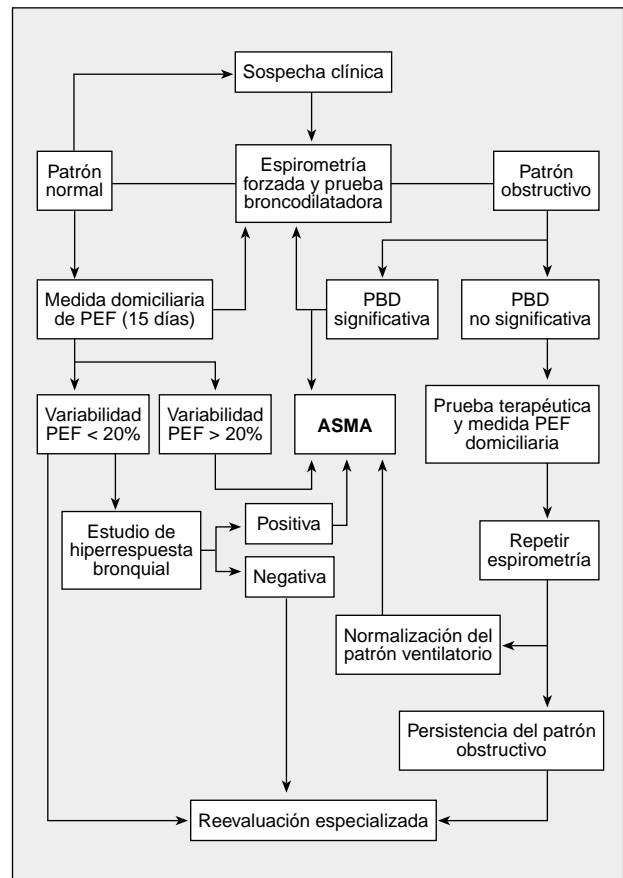


Fig. 4. Confirmación diagnóstica del asma. PBD: prueba broncodilatadora; PEF: flujo espiratorio máximo.

clínicas controladas y en estudios epidemiológicos puede utilizarse la prueba de esfuerzo para valorar el grado de hiperrespuesta bronquial.

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

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 asma leve intermitente con largos períodos 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.

1. Niños colaboradores (casi siempre de más de 5 años de edad). El diagnóstico en estos niños es equiparable al del adulto y se basa en el estudio de la función pulmonar (tabla IX).

– Espirometría forzada y prueba broncodilatadora (PBD). Permite estudiar la limitación al flujo aéreo y su

TABLA IX

Diagnóstico funcional del asma en niños mayores de 5 años

Prueba broncodilatadora: \uparrow FEV ₁ \geq 9%
Variabilidad del PEF \geq 20%
Provocación con metacolina \downarrow FEV ₁ \geq 20%
Prueba de esfuerzo \downarrow FEV ₁ \geq 15%
Provocación con suero salino hipertónico \downarrow FEV ₁ \geq 15%

TABLA X

Diagnóstico funcional del asma en niños menores de 6 años de edad mediante la prueba broncodilatadora

Pletismografía \uparrow sGaw \geq 25%
Oscilometría por impulsos \downarrow Rsr5 \geq 30%
Oscilometría por impulsos \uparrow Xrs5 \geq 40%
Resistencias por oclusión \downarrow Rint \geq 25%
Compresión toracoabdominal \uparrow FEV _{0,5} \geq 10%
Compresión toracoabdominal \uparrow FEF ₂₅₋₇₅ \geq 18%

reversibilidad. Al igual que para los adultos, se acepta como criterio de reversibilidad positivo un aumento del FEV₁ \geq 9% sobre el valor de predicción (VP)¹²³ o también según la SEPAR^{113,124} un FEV₁ $>$ 12% sobre el valor inicial (VI) o un FEV₁ $>$ 9% sobre el VP. En niños se puede admitir como positivo un aumento del FEV₁ $>$ 9% sobre el VI o el VP¹¹⁶ (evidencia C). Estos mismos valores se admiten como positivos tras un tratamiento con prednisona en dosis de 1 mg/kg/día durante 10 días. Sólo en el 15% de los niños entre 5 y 19 años la espirometría se realiza según las normas ATS/ERS/SEPAR que exigen un tiempo de espiración forzada superior a 6 s¹²⁵ (evidencia C). Las recomendaciones de la ATS aceptan un tiempo de exhalación más corto, pero no especifican cuánto. En este sentido, trabajos bien diseñados demuestran que a partir de 2 s de tiempo de espiración forzada más del 90% de los niños han realizado un máximo esfuerzo^{125,126} (evidencia C). Así, bastaría con que, con independencia del tiempo de espiración forzada, la curva flujo/volumen no muestre una terminación brusca, o que la curva volumen/tiempo presente una meseta, aunque sea corta. Cuando se estudia la hiperrespuesta bronquial, se admiten como positivas o significativas pruebas de ejercicio¹²² y de provocación con suero salino hipertónico con un descenso del FEV₁ \geq 15%, y una prueba de metacolina con una caída de FEV₁ \geq 20%¹²⁷ (evidencia C).

– Flujo espiratorio máximo. Puede apoyar el diagnóstico de asma cuando, tras la inhalación de un broncodilatador, el PEF es \geq 15% sobre el valor inicial, cuando la variabilidad diurna del PEF es \geq 20% o cuando, tras la prueba de provocación mediante el ejercicio, se observa una caída \geq 20% sobre el valor inicial¹. 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.

2. Niños no colaboradores (de menos de 6 años de edad 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 grados de evidencia son discretos, las técnicas habitualmente utilizadas son las siguientes (tabla X):

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

– Oscilometría por impulsos (IOS). Los puntos de corte de reversibilidad para niños sanos de 2 a 5 años de edad son la caída de la Rsr5 (resistencia a 5 Hz) entre el 30 y el 40% sobre el VI¹²⁹ o del 27% sobre el valor previo¹²⁸, 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 los niños de 1 a 2 años de edad y al 88% de los niños de 2 a 6 años de edad. Recientemente se han publicado las recomendaciones ATS/ERS para esta técnica¹³⁰ y los valores de referencia para niños de 3 a 13 años de edad¹³¹. Se considera una PBD positiva cuando se produce una caída de la Rint-espiratoria $>$ 25% sobre el VI o $>$ 30% sobre el VP¹²⁸ (evidencia C).

– Compresión rápida toracoabdominal con o sin hiperinsuflación previa. Esta técnica permite estudiar en los lactantes el PEF desde la capacidad residual funcional (V_{max} 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%} (evidencia C)¹³⁴.

Alergia

Los alérgenos inhalados son agentes desencadenantes del asma alérgica, tanto si ésta es estacional como si es perenne¹³⁵. En los pacientes con asma persistente se recomienda: identificar la exposición a alérgenos; realizar pruebas cutáneas, o en su defecto *in vitro*, para demostrar la sensibilización a los aeroalérgenos habituales, incluido alguno menos frecuente deducido de la anamnesis efectuada al paciente, y por último 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*, son el método diagnóstico de elección por su bajo coste, su simplicidad, su rapidez de realización, su alta sensibilidad y su seguridad^{136,137}. La prevalencia de pruebas cutáneas positivas en los asmáticos es elevada (75-80%), y aunque su trascendencia clínica no está bien establecida, existe una buena correlación con las pruebas de provocación bronquial específica. Los neumoalérgenos que con frecuencia provocan asma se detallan en la tabla XI. 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. De forma similar a

TABLA XI
Cuadro de alérgenos que se deben investigar por sospecha de asma alérgica

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

las pruebas cutáneas, la presencia de IgE específica indica sensibilización y no enfermedad. Además, no guarda correlación con la intensidad de los síntomas.

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, la cantidad y la 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 muestras¹³⁸, así como de unas recomendaciones internacionales sobre su uso¹³⁹. Los límites superiores de referencia habitualmente empleados en el recuento de eosinófilos en el esputo son del 2,5 o el 3%. La determinación de la concentración de NO en aire espirado ha sido oportunamente estandarizada¹⁴⁰ y su uso se ha extendido especialmente en pediatría. Algunos autores propugnan ajustar el tratamiento antiinflamatorio mediante esta variable¹⁴¹. No obstante, su uso en el diagnóstico y el 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 corticoides 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,

concentración de NO o más recientemente el 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 otro¹⁴².

Clasificación clínica

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 esta 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 apartado “Tratamiento farmacológico de mantenimiento en el adulto”) y con la medicación que consigue mantener dicha estabilidad. El grado de gravedad que se asigna corresponde al nivel que indique el parámetro más afectado (evidencia D). Las preguntas clave para establecerlo 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?

En la tabla XII se muestran los grados 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 grado 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

TABLA XII
Grados 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 Variabilidad PEF 20-30%	> dos veces al mes	FEV ₁ o PEF 80%
Persistente moderada	Síntomas diarios Los síntomas afectan a la actividad normal diaria y el sueño	> una 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 XIII
Grados 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 > una vez a la semana tras ejercicio moderado	FEV ₁ 80% Variabilidad PEF < 20% Prueba ejercicio positiva
Persistente moderada	Frecuente. Síntomas frecuentes intercrisis que afectan a la actividad normal diaria y el sueño	Sibilancias > una 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%

que precisan dosis altas de tratamiento, su reclasificación en un grado inferior de gravedad se efectuará con cautela. Antes de un cambio en el grado de gravedad, hay que cerciorarse de que los siguientes parámetros son adecuados (evidencia D): el uso de la medicación; la adherencia 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 (alérgenos). 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 resolutoria del facultativo para tomar otras decisiones complementarias.

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 en que no se pueda llevar a cabo 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 que las hace complejas y poco útiles en el ámbito pediátrico. Clasificaciones realizadas por y para pediatras simplifican la cuestión¹⁴³. La que figura en esta guía se sustenta en parte en otras propuestas efectuadas por distintas sociedades científicas españolas. En niños menores de 5 años de edad 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 (tabla XIII).

Tratamiento de la crisis del asma

En el adulto

Atención en el domicilio del paciente. El tratamiento de la crisis leve en el domicilio se llevará a cabo con un AA-β₂ 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 se-

pan 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 (tabla XIV), que tras tratamiento inicial deben ser remitidos al hospital.

Atención en consultas extrahospitalarias. Al igual que en el apartado anterior, los síntomas y los 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-β₂ y bromuro de ipratropio, con cuatro pulsaciones consecutivas cada 10 min y tres veces, o en nebulización (2,5-5 mg de salbutamol y 0,5 mg de bromuro de ipratropio). Se administrarán también esteroides sistémicos (40-60 mg de metilprednisolona o 200 mg i.v. de hidrocortisona). El traslado al hospital se llevará a cabo con oxígeno y manteniendo la nebulización con AA-β₂. En los casos sin signos de riesgo vital, la valoración de gravedad en función de la clínica (tabla XIV) y del grado de obstrucción (PEF o FEV₁) permite establecer las siguientes pautas (fig. 5).

– Crisis leve. AA-β₂ inhalados de acción corta: cuatro inhalaciones de terbutalina (0,25 mg/inhalación o 0,5 mg/dosis polvo seco) o salbutamol (0,1 mg/inhalación) cada 10 min y tres veces consecutivas. La estabilización del PEF a los 60 min y la mejoría clínica permiten dar el alta. El tratamiento en las siguientes horas, hasta ser valorado por su médico en 24-48 h, debe incluir AA-β₂ inhalados de larga duración y AA-β₂ rápidos a demanda, corticoides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día).

– Crisis moderada-grave. Nebulización con AA-β₂ (2,5-5 mg de salbutamol) y bromuro de ipratropio (0,5 mg), esteroides sistémicos (40-60 mg de metilprednisolona o 200 mg i.v. de hidrocortisona) y oxigenoterapia, si se dispone. A los 15-30 min se vuelve a evaluar. Si el PEF o el FEV₁ persisten entre el 50 y el 75%, debe administrarse nuevamente AA-β₂ hasta completar tres veces.

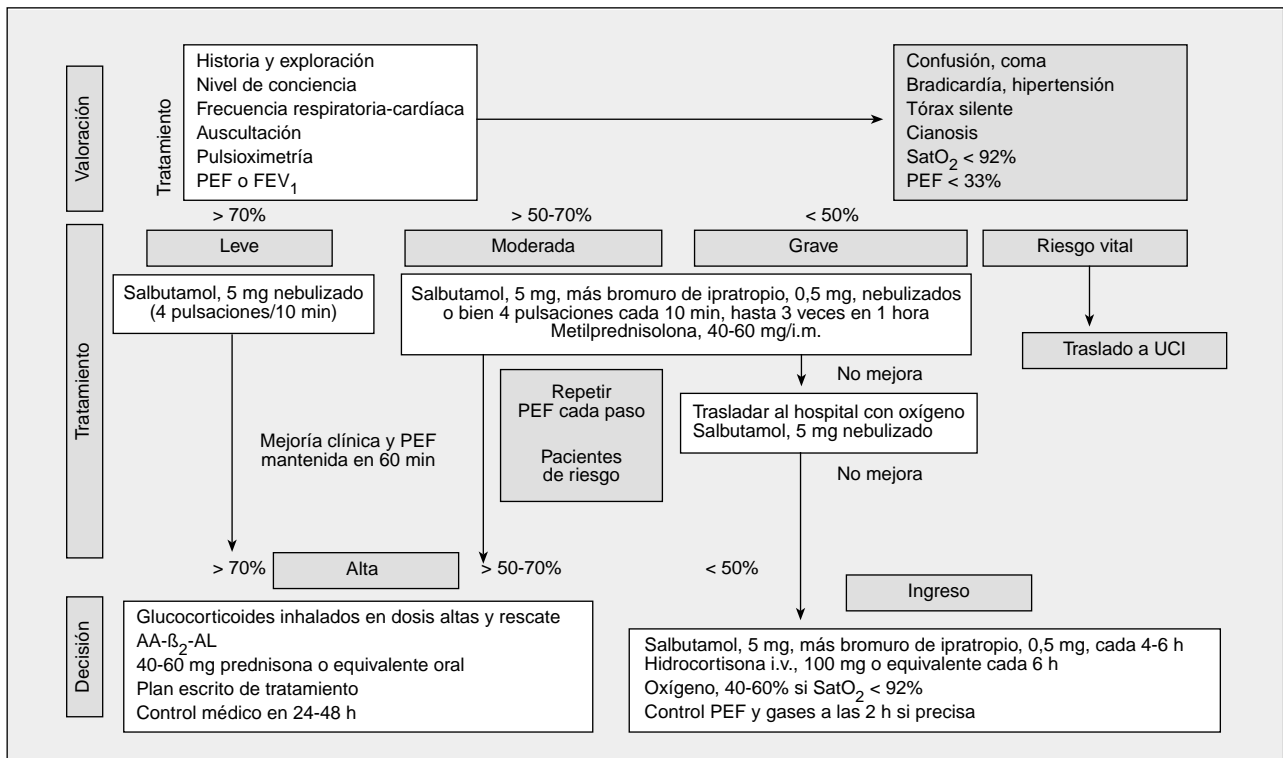


Fig. 5. Algoritmo de tratamiento de la crisis de asma en consultas extrahospitalarias y de atención primaria.

Los criterios de remisión al hospital (evidencia B) son los siguientes: presencia de signos de riesgo vital inminente; PEF o FEV₁ inferior al 33%; PEF o FEV₁ 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 semana o < 2 h y problemas psicosociales)¹⁴⁴, e imposibilidad de ser controlado médicamente en las siguientes 24 h.

Atención en el servicio de urgencias hospitalarias. La agudización asmática constituye un evento potencialmente letal si no se evalúa y se trata 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. En primer lugar, deben examinarse los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital y que obliguen 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 cardíaca, hipotensión, cianosis o 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 FEV₁ y la pulsioximetría. Aunque otros aspectos de la crisis recogidos en la exploración y la anamnesis inicial son importantes (tabla XIV), sólo los criterios objetivos han mostrado un valor pronóstico

TABLA XIV

	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Disnea	Andar	Sentado	Hablando	
Hablar	Párrafos	Frases	Palabras	
Conciencia	Normal	Normal	Disminuida	Confuso
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	> 30/min	
Musculatura accesoria	Normal	Intercostal	Todos	Movimiento paradójico
Sibilancias	Espiratorias	Esternocleidomastoideo	Aleteo nasal	
Frecuencia cardíaca	< 100	Insp.-Esp.	Insp.-Esp.	Silencio
PEF	> 70%	100-120	> 120	Bradicardia
PaO ₂	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg	< 33%
SatO ₂	> 95%	90-95%	< 90%	
PaCO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	

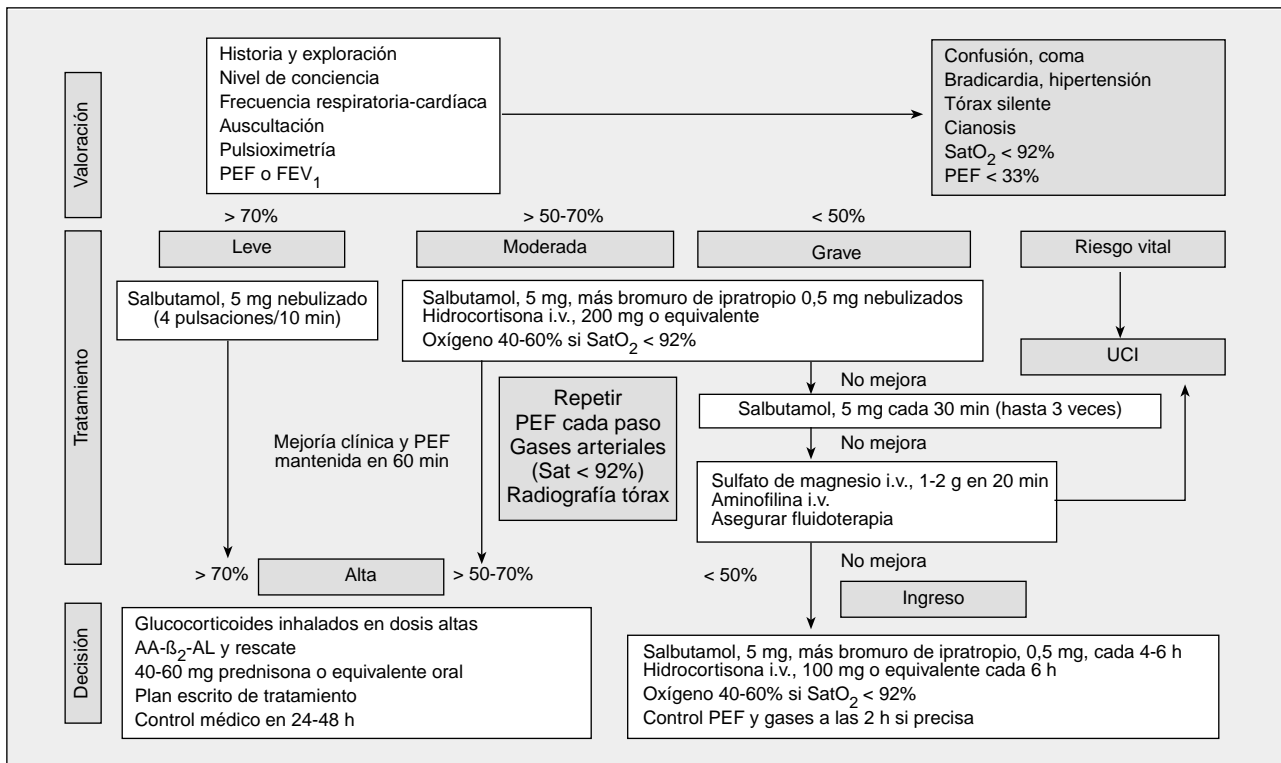


Fig. 6. Algoritmo de tratamiento de la crisis asmática en el hospital.

significativo¹⁴⁵ (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 FEV₁, se consideran 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), y muy grave (< 33%).

La medición de la saturación de oxígeno (SatO₂) con el pulsioxímetro sirve de guía en el tratamiento. Una SatO₂ arterial inferior al 92% obliga a realizar una gasometría arterial. La radiografía de tórax sólo se realizará en los casos en que la anamnesis o la exploración física aporten datos sugestivos de enfermedad añadida (neumonías, atelectasias por taponés de moco, neumotórax o neumomediastino), o en aquellos en que el paciente no responda al tratamiento inicial. El tratamiento recomendado se presenta en la figura 6.

– Crisis leve. Se administrarán AA-β₂ inhalados de acción corta (2,5-5 mg de salbutamol o 10 mg de terbutalina). Si se utilizan IP, se realizarán cuatro pulsaciones consecutivas de salbutamol (0,1 mg/inhalación) o terbutalina (0,25 mg/inhalación o 0,5 mg/dosis polvo seco) cada 10 min y tres veces. Los estudios en que se comparan los efectos de dosis equiefectivas de AA-β₂ en IP o nebulizados durante una agudización grave de asma (AGA) ponen de manifiesto que el grado de broncodilatación conseguido es similar¹⁴⁶ (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 SatO₂ sea siempre > 92%. La utilización de flujos altos permite nebulizar fármacos inhalados en el caso de traslado en ambulancia antes de llegar al hospital. Los AA-β₂ de acción corta por vía inhalatoria (2,5-5 mg de salbutamol o 10 mg de terbutalina) constituyen el tratamiento de elección de AGA, tanto por su eficacia como por la rapidez de acción broncodilatadora¹⁴⁷ (evidencia A). La utilización por vía parenteral, bien sea intravenosa, bien subcutánea, queda reservada para las situaciones de deterioro del nivel de conciencia o fatiga muscular que impidan 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-β₂ puede conseguir un aumento del grado de broncodilatación obtenido¹⁴⁸ (evidencia A). La administración temprana 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 la oral (evidencia B). La utilización de corticoides inhalados debe reanudarse tan pronto como sea posible, pero en ningún caso se ha

puesto de manifiesto que su utilización deba suponer la retirada de los primeros. La nebulización de corticoides durante la crisis puede ser una alternativa (evidencia B).

– Mala respuesta al tratamiento. La valoración debe realizarse mediante la determinación del PEF o del FEV₁ y pulsioximetría a los 30 min. En los pacientes en 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 evidenciado un efecto beneficioso en las crisis más graves¹⁵¹ (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 FEV₁ > 70%) en pacientes sin factores de riesgo de asma de riesgo vital permite el alta. El tratamiento al alta debe incluir AA-β₂ inhalados de larga duración y AA-β₂ rápidos a demanda, corticoides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día). En caso de que no haya mejoría (PEF o FEV₁ < 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 cardíaca o respiratoria; insuficiencia respiratoria global (pH < 7,3, PaO₂ < 60 mmHg o PaCO₂ > 45 mmHg) a pesar del tratamiento con oxígeno en concentraciones altas (FiO₂ > 50%).

En el niño

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 llevar a cabo 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, frecuencias cardíaca y respiratoria, SatO₂) para evaluar la respuesta al tratamiento (evidencia D). En niños mayores de 6-8 años de edad, se recomienda monitorizar el PEF durante las agudizaciones leves y moderadas (evidencia D)¹⁵².

Tratamiento:

1. Oxígeno. Obligatorio cuando la SatO₂ es inferior al 91%. Suspender cuando ésta (sin aporte de oxígeno) sea superior al 94% (evidencia D).

2. Agonistas betaadrenérgicos de corta acción. El protocolo de tres 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 in-

tervalos según la gravedad de la crisis y la respuesta al tratamiento (evidencia D).

– En mayores de un año de edad, es igual de eficaz administrar salbutamol en inhalador presurizado con cámara espaciadora que con nebulizador¹⁵².

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

– La vía inhalatoria es la óptima para administrar AA-β₂. Las vías subcutánea e intravenosa no son superiores a la inhalatoria y deben reservarse exclusivamente para niños con nula capacidad de colaboración (evidencia B).

Glucocorticoides (GC). Se recomienda el tratamiento temprano con GC cuando el enfermo no responde de forma rápida y completa a AA-β₂ 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 temprana en las agudizaciones (evidencia A), aunque no existen evidencias 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, éstos pueden administrarse por vía inhalatoria o intramuscular (evidencia C).

Bromuro de ipratropio. Se recomienda su uso en las unidades de urgencias, asociado con salbutamol, en crisis moderadas y graves (inhalado, en dosis de 0,5 mg, con la segunda y la tercera tandas de salbutamol)¹⁵⁵. Para prevenir una hospitalización, es necesario tratar a 12 niños¹⁵².

3. 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).

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 individuales¹⁵⁷. 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 necesidad de medicación de rescate y tiempo entre cada administración superior a 4 h; exploración física normal o casi normal; FEV₁ o PEF superior al 70% de su valor teórico o del mejor valor personal y variabilidad diaria menor del 25%; SatO₂ superior al 90%; no necesidad de tratamiento administrado por vía intravenosa y correcta administración por vía inhalatoria. 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 pulmonar¹⁵⁸. 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 que se deben realizar en caso de deterioro, al tiempo que se asegura un seguimiento médico en al menos 24-48 h 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.

Tratamiento farmacológico de mantenimiento

Objetivos y criterios de control

El primer objetivo del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad, control que tiene que alcanzarse lo más pronto posible y que debe permitir realizar, tanto en el adulto como en el 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 posibles, junto con medidas de supervisión, de control ambiental y de educación del paciente y de su familia¹⁵⁹. El con-

trol 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 $PEF > 80\%$ o variabilidad del $PEF < 20\%$); ausencia o mínimo uso de medicación de rescate ($AA-\beta_2$); ausentes o mínimos efectos adversos ocasionados por los fármacos. Es necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen estos criterios. En la tabla XV se muestran las preguntas que se deben realizar en su seguimiento (evidencia D).

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 (inhalatoria, 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. El tratamiento farmacológico debe elegirse según la gravedad del asma (tabla XVI).

Asma intermitente. No se recomienda medicación controladora a diario, sino el empleo "a demanda" de un agonista $AA-\beta_2$ de acción rápida ($AA-\beta_2$ -AR) inhalado (evidencia A) (tabla XVII). 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 $AA-\beta_2$ -AR constituyen la medicación de elección¹⁶⁰.

Asma persistente leve. Precisa de medicación controladora cada día. La terapia fundamental son los glucocorticoides inhalados (GCI) (evidencia A). La dosis habitual oscila entre 200 y 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o equivalente (tabla XVIII), dividida en una o dos administraciones dia-

TABLA XV
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 XVI
Tratamiento farmacológico de mantenimiento en el asma del adulto, según su gravedad clínica

En todos los niveles se añadirá, como medicación de rescate administrada a demanda, un $AA-\beta_2$ de corta duración ^a	
Intermitente leve	1. $AA-\beta_2$ de corta duración ^a inhalado (a demanda)
Persistente leve	1. Glucocorticoide inhalado ^b ($< 500 \mu\text{g}/\text{día}$)
Persistente moderada	2. A considerar en algunos casos, cambio por un antagonista de los receptores de los leucotrienos ^c
	1. Glucocorticoide inhalado ^b (200-1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$) junto con $AA-\beta_2$ de larga duración ^d inhalado
Persistente grave	2. Considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de los leucotrienos ^c (para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados)
	1. Glucocorticoide inhalado ^b ($> 1.000 \mu\text{g}/\text{día}$) junto con $AA-\beta_2$ de larga duración ^d inhalado
	2. Considerar en algunos casos añadir:
	-Antagonista de los receptores de los leucotrienos ^c (si no hay respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados)
	-Teofilina de liberación retardada (si no hay respuesta al tratamiento anterior)
	3. Añadir glucocorticoide oral ^e , si el control clínico es insuficiente, valorando el riesgo-beneficio

^aSalbutamol, terbutalina; ^bbudesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida), ciclesonida (mitad de las dosis de budesonida); ^cmontelukast, zafirlukast; ^dsalmeterol, formoterol; ^eprednisona, metilprednisolona, deflazacort.

TABLA XVII
**Agonistas betaadrenérgicos administrados
 por vía inhalatoria**

Fármaco	Cantidad por inhalación (µg)		Tiempo del efecto (min)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
<i>Acción corta</i>					
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
<i>Acción larga</i>					
Formoterol	0,012	0,009-0,0045	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	0,25	0,5	20-45	120-240	660-720

TABLA XVIII
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.

rias (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-β₂-AR administrados a demanda por el propio paciente.

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) (tabla XVIII) y AA-β₂ de acción larga (AA-β₂-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 antiinflamatoria coadyuvante, a fin de no incrementar o incluso disminuir dosis elevadas de GCI^{163,164} (evidencia B). Además, se emplearán los AA-β₂-AR administrados a demanda por el propio paciente como medicación de rescate.

Asma persistente grave. Requiere varios fármacos controladores diarios, con GCI en dosis altas (> 1.000 µg/día de budesonida o equivalente) junto con AA-β₂-AL dos veces al día. En ocasiones puede conseguirse un mejor control clínico repartiendo la dosis de GCI en cuatro 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 apartado “Asma de difícil control”), 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, como medicación de rescate se emplearán los AA-β₂-AR administrados a demanda por el propio paciente.

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 actualizarse o revalorarse 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 ascender 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, que 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-β₂-AL en los 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 aquella (evidencia D).

En el niño

En función de la anterior clasificación clínica (véase el apartado “Clasificación clínica. En el niño”), se puede establecer el siguiente plan de tratamiento farmacológico de mantenimiento (tabla XIX)^{41,167}:

Asma episódica ocasional. Se administrará un agonista AA-β₂-AR por vía inhalatoria, a demanda, es decir, sólo en caso de síntomas (evidencia A para niños mayores de 12 años de edad, B para niños de 5 a 12 años de edad y D para menores de 5 años de edad). El uso frecuente de AA-β₂-AR en un niño obliga a revisar el grado de gravedad y el tratamiento de su enfermedad (evidencia B para mayores de 12 años, D para niños de 5-12 años, D para niños menores de 5 años)⁴¹. Respecto a la eficacia terapéutica, no existen diferencias entre nebulizadores o inhaladores con cámara de inhalación si se usan correctamente.

Asma episódica frecuente. Los fármacos de elección son los glucocorticoides inhalados (GCI), en dosis inferiores a los 200 µg/día de budesonida o equivalente (ta-

TABLA XIX
Tratamiento farmacológico de mantenimiento en el asma del niño, según la gravedad clínica

En todos los grados se añadirá, como medicación de rescate administrada a demanda, un AA-β ₂ de corta duración ^a	
Episódica ocasional	1. AA-β ₂ de corta duración ^a inhalado (a demanda)
Episódica frecuente	1. Glucocorticoide inhalado ^b (< 200 μg/día)
Persistente moderada	2. Considerar en algunos casos cambiar por antagonista de los receptores de leucotrienos ^c
	1. Glucocorticoide inhalado ^b (200-400 μg/día) junto con AA-β ₂ de larga duración ^d inhalado
Persistente grave	2. Considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de leucotrienos ^c (para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados)
	1. Glucocorticoide inhalado ^b (400-800 μg/día) junto con AA-β ₂ de larga duración ^d inhalado
	2. Considerar en algunos casos añadir: -Antagonista de los receptores de leucotrienos ^c (si no hay respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoides inhalados) -Teofilina de liberación retardada (si no hay respuesta al tratamiento anterior)
	3. Añadir glucocorticoide oral ^e (< 10 mg/día), si el control clínico es insuficiente, valorando riesgo-beneficio)

^aSalbutamol, terbutalina; ^bbudesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida), ciclesonida (mitad de las dosis de budesonida); ^cmontelukast; ^dsal-meterol, formoterol; ^eprednisona, metilprednisolona, deflazacort.

bla XVIII). 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-β₂-AR inhalado administrado a demanda como medicación de rescate (evidencia A para niños mayores de 12 años de edad y B para niños de 5-12 años de edad).

Asma persistente moderada. La primera elección es el GCI en dosis medias de 200-400 μg/día de budesonida o equivalente (tabla XVIII), solo o combinado con un AA-β₂-AL dos veces al día (evidencias A). Los AA-β₂-AL deben considerarse como 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, como medicación de rescate se empleará un AA-β₂-AR inhalado administrado a demanda.

Asma persistente grave. Se utilizarán dosis elevadas de GCI, entre 400 y 800 μg/día de budesonida o equiva-

lente (tabla XVIII), junto con un AA-β₂-AL (evidencia D para niños mayores de 12 años de edad y de 5 a 12 años de edad). 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 glucocorticoides sistémicos, debe considerarse su reevaluación por un especialista. En estos casos, y en niños de 5-12 años de edad, no se deberían sobrepasar los 10 mg/día de glucocorticoides orales (evidencia D). Como medicación de rescate se emplearán los AA-β₂-AR inhalados administrados a demanda.

Inhaladores y nebulizadores

Se pueden emplear distintas vías de administración de fármacos para el tratamiento del asma: oral, inhalatoria y parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa). 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 (tabla XX). De empleo común son el inhalador presurizado (IP), el inhalador de autodisparo, el IP junto con la cámara de inhalación, los dispositivos de polvo y los nebulizadores (tabla XXI). 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 coordina-

TABLA XX
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 et al, 1997 ¹⁸⁶			Turbuhaler 28%*
Plaza et al, 1998 ¹⁸⁷	9%		
Giner et al, 2002 ¹⁷⁶	16% (73%)	10% (69%)	Turbuhaler 24% (77%) Accuhaler 27% (80%)
Serra-Batiles et al, 2002 ¹⁸⁸			Turbuhaler (90%) Accuhaler (93%)
Haro et al, 2002 ¹⁷⁸	19% (42%)		Turbuhaler 32% (70%)
Carrión et al, 2000 ¹⁸⁹	25%	32%	42%

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

ción y mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial¹⁷² (evidencia A), reduce el depósito de partículas del fármaco en la boca y la orofaringe, y disminuye la tos así como la posibilidad de candidiasis oral que puede asociarse con el uso de glucocorticoides inhalados (evidencia A); por otro lado, disminuye la biodisponibilidad sistémica y el riesgo de efectos sistémicos¹⁷³ (evidencia B). Los inhaladores de polvo no requieren propelente. La técnica de inhalación es diferente de la de los IP y en general es más fácil. Cada uno de los dispositivos tiene unas características propias (tabla XXII) que deben tenerse en cuenta en el momento de su prescripción. Un aspecto fundamental en la utilización de los dispositivos de inhalación es que sus usuarios deben estar adiestrados de manera adecuada¹⁷⁴⁻¹⁷⁸. Para ello, una vez elegido el dispositivo, hay

que explicar a los pacientes sus características y la 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 XXVI). En niños, las recomendaciones para la utilización de los diferentes dispositivos de inhalación se exponen en la tabla XXIII¹⁷⁹. 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 (p. ej., en urgencias).

Inmunoterapia

La inmunoterapia con alérgenos se ha aplicado en enfermedades mediadas por IgE y consiste en la administración de dosis crecientes de un alérgeno para disminuir la sensibilidad a éste. Durante años se ha usado de forma empírica en pacientes con asma, y recientemente varios estudios han sugerido que podría tener algún beneficio en pacientes con asma alérgica^{180,181}. Una revisión Cochrane¹⁸² en que se analizaron 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 alérgenos 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, sin existir estudios que comparasen in-

TABLA XXI
Modelos de dispositivos y disponibilidad de fármacos
(hasta abril de 2003)

Accuhaler®	Salmeterol, fluticasona, salmeterol + fluticasona, salbutamol ^a
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 autodesparo	Beclometasona Autohaler ^{®b} , budesonida EasyBreath [®]

^aNo disponible en España. ^bUtiliza como propelente el HFA, que proporciona un aerosol con partículas más pequeñas y aporta un mayor depósito de fármaco en el pulmón¹⁹⁰.

TABLA XXII
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 autodesparo) Efecto frío-freón Sin control de dosis Utilización de propelentes Susceptibles a temperaturas extremas Uso preferible con cámara de inhalación (excepto IP de autodesparo)
Inhalador presurizado + cámara de inhalación	No coordinación inspiración-pulsación Aumenta el depósito pulmonar del 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 difíciles Posibilidad de broncoconstricción

TABLA XXIII
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 GINA¹.

munoterapia frente a tratamiento convencional. No obstante, todavía existen algunas cuestiones no resueltas: no se conoce qué asmáticos se benefician más; la frecuencia de las 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 alérgicos no se fabrican de forma homogénea. Además, 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 los pacientes asmáticos sensibilizados a un solo alérgeno que no consigan un buen control de los síntomas y que no presenten una forma grave de la enfermedad (el FEV₁ debe estar por encima del 70% del teórico). Por otro lado, se debe administrar por personal entrenado y en centros que dispongan de medios para tratar de forma inmediata las posibles complicaciones graves que puedan surgir¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Tratamiento no farmacológico

Medidas de evitación de la exposición a alérgenos

El contacto con neumoaérgenos a los que el paciente 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 alérgenos 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 alérgenos que podemos intentar controlar son los ácaros, epitelios, hongos, pólenes y residuos de cucarachas.

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 las sábanas, las mantas y las cortinas con agua caliente a más de 60 °C, reducir la humedad interior de la casa por debajo del 50%, retirar alfombras y moquetas, evitar la presencia de juguetes que acumulen polvo (como los peluches) y libros en la habitación,

y ventilar suficientemente la casa, sobre todo el dormitorio¹⁹², tienen un nivel de evidencia menor. El uso de acaricidas químicos puede ser incluso perjudicial para el control del asma^{191,193}.

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 *Alternaria*, constituyen el alérgeno 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 estos casos¹⁹⁴.

Alérgenos animales. Todos los animales de sangre caliente, incluidos pequeños roedores y pájaros, desprenden productos potencialmente alérgicos. La mejor medida es retirar las mascotas del domicilio de toda persona alérgica a éstas. Debe tenerse en cuenta que, tras la salida del animal, pueden transcurrir varios meses antes de que el enfermo experimente una mejoría clínica evidente¹⁹⁵. Si resulta difícil deshacerse de la mascota, al menos se debe impedir su entrada en el dormitorio del paciente, para lo que se recomienda mantener la puerta del dormitorio siempre cerrada, retirar alfombras y moquetas que acumulen los residuos orgánicos del animal y bañarlo semanalmente¹⁹⁶. Desgraciadamente, existen pocos estudios que avalen estas medidas¹⁹⁷.

Cucarachas. En algunos países se ha comprobado que los pacientes que viven en casas infestadas de cucarachas padecen asma con más frecuencia, y ésta es de mayor gravedad¹⁹⁸. Los insecticidas químicos son muy irritantes, por lo que se deben utilizar con precaución y nunca se debe exponer al paciente a éstos. Se recomienda utilizar venenos como el ácido bórico o trampas especiales, aunque estas medidas no son completamente eficaces¹⁹⁹.

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. Además, la persona alérgica a pólenes ha de mantener las ventanas cerradas durante la noche y, si viaja en automóvil, ha de hacerlo siempre con las ventanillas cerradas; en este sentido es útil el uso de aire acondicionado con filtro antipólenes.

Deshabitación 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 5 min (intervención mínima) y conviene preguntar al paciente en cada visita 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 facilitarlo²⁰².

– En los pacientes asmáticos fumadores que quieran realizar un decidido intento de abandono, hay que determinar su grado de dependencia a la nicotina. Para ello se plantearán 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 min 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}.

Evitación de fármacos desencadenantes

Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. 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 apartado “Asma e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos”). 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 pacientes que hayan presentado episodios previos de intolerancia, incluso sin 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 antiinflamatorio de corta duración, se deben utilizar los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como el celecoxib o el rofecoxib, o bien glucocorticoides. El salsalato es una alternativa a la aspirina y los 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 XXIV

Fármacos asociados con la inducción de broncospasmo

Ácido acetilsalicílico
Bloqueadores beta
AINE
Cocaína
Contrastes radiológicos
Dipiridamol
Heroína
Hidrocortisona
IL-2
Fármacos nebulizados
–Beclometasona
–Pentamida
Propelentes
Nitrofurantoína
Propafenona
Protamina
Vinblastina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IL: interleucina.

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

Otros fármacos. Se han relacionado otros fármacos con la inducción de crisis de asma, que se recogen en la tabla XXIV.

Otros tratamientos

Vacuna antigripal y antineumocócica

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 el beneficio en la población asmática¹⁷².

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

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 el grado de evidencia que apoya el uso de estos tratamientos, que hasta la fecha es prácticamente inexistente.

Homeopatía. Ha sido objeto de una revisión Cochrane (2003) en la que encuentran tres ensayos, doble ciego, controlados con placebo, con un total de 154 pacientes, en la que se concluye que no existe evidencia suficiente para aconsejar su uso en el tratamiento del asma²⁰⁴.

Acupuntura. La valoración de esta técnica en ensayos clínicos es compleja por la dificultad para establecer un control ciego. Una revisión Cochrane no ha hallado evidencias suficientes para establecer recomendaciones respecto al valor de la acupuntura en el tratamiento del asma²⁰⁵. Por otro lado, un estudio publicado recientemente no encontró efectos de la acupuntura, comparada con no acupuntura o acupuntura placebo (realizada en puntos no terapéuticos), en las variables clínicas o funcionales²⁰⁶.

Otras. Las técnicas de la medicina alternativa con hierbas²⁰⁷, dieta rica en vitamina C y ácidos grasos marinos no han demostrado ser eficaces²⁰⁸.

Educación del paciente con asma

Objetivos y requisitos mínimos

Se entiende por educación la enseñanza de los conceptos y las habilidades necesarios para que los pacientes puedan cooperar en el tratamiento y controlar su enfermedad. Los objetivos son la adquisición de información y de habilidades de autocuidado por parte del paciente, la mejora del cumplimiento terapéutico, el control del asma (disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida) y la reducción de los costes sanitarios²⁰⁹. Para conseguir estos objetivos, el esquema básico teórico de un programa de educación debe constar de 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 conducta²¹⁰.

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, que deberá exponer sus miedos, preocupaciones y dudas. Los profesionales sanitarios, por su parte, deberán 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 el paciente sobre las dificultades que encontrará para seguir el tratamiento. Después el educador 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 tratamiento²¹⁰⁻²¹³. Es esencial que la educación sea un proceso continuo, que se mantenga en todas las visitas de seguimiento clínico y que en él participen todos los miembros del equipo sanitario implicados en el cuidado de los pacientes, impartiendo y reforzando los mismos mensajes²¹¹. 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 asma²¹⁴ (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 efectividad²¹⁵ (evidencia A). Por último, las intervenciones que se limitan a dar información no son eficaces²¹⁶ (evidencia A).

Programa/contenido

La información y las habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma se exponen en la tabla XXV²¹¹. 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.

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 no ha habido un aprendizaje previo²¹⁷, 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 barrera²¹⁸. Además, la comunicación mejorará si: *a)* manifestamos atención no verbal (mediante el contacto visual, permaneciendo sentados, utilizando gestos y posturas que revelen atención y entender lo que dice el paciente); *b)* mantenemos 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)* investigamos 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)* revisamos el plan terapéutico comprobando que el paciente lo entiende y adaptándolo a su vida; *e)* establecemos un diálogo sobre el cumplimiento, acerca de lo que el paciente piensa y las dificultades que encuentra para seguirlo, y *f)* mostramos la capacidad del paciente para seguir el tratamiento, aumentando su autoconfianza.

TABLA XXV
Información y habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma

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

TABLA XXVI
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

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 los 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 se conozca la diferencia entre inflamación y broncoconstricción, y entre fármacos antiinflamatorios y aliviadores, y en que se 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 partes que mejor se recuerdan); debe ser breve, sencilla e interactiva, y hay que cerciorarse de que el paciente la 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, y ésta 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, preguntando al enfermo por las expectativas y las preocupaciones expresadas 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 XXVI se describen las tareas educativas por visitas.

Planes de autocontrol

Una de las habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma es saber hacer cambios en su tratamiento en respuesta a cualquier deterioro de la enfermedad, para así evitar crisis (tabla XXV), y 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 tratamiento habitual del asma, ya que consigue mejorar la morbilidad^{214,224-226} y la mortalidad de la enfermedad²²⁷. 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 una exacerbación reciente. Estos planes 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 con un tratamiento óptimo y con revisiones regulares (evidencia A)²¹⁴. En una reciente revisión sistemática Cochrane (2003)²¹⁵ se analizaron seis estudios que compararon planes de autocontrol basados en la medición del PEF o en síntomas, y se llegó a la conclusión de que su eficacia era similar (evidencia B), aunque en uno de los trabajos²²⁸ se constató una disminución significativa de las visitas a urgencias en el grupo en que se monitorizó el PEF. Es muy posible que los pacientes con asma más lábil y los que perciben mal la obstrucción sean los que más se beneficien de los programas basados en medidas de PEF²²⁹⁻²³¹; su monitorización puede formar parte de una estrategia conductual (refuerzo positivo) para mejorar la adherencia terapéutica y, por tanto, tener impacto a largo plazo²³². Los planes de autocontrol deben elaborarse conjuntamente entre el médico y el propio paciente, utilizando órdenes sencillas, señales claras y sin necesidad de memorizar nada. En cada revisión debe comprobarse que el paciente vaya a actuar de forma correcta 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

TABLA XXVII
Clasificación clínica de la rinitis alérgica

<p><i>Intermitente</i> Síntomas: < 4 días a la semana o < 4 semanas seguidas</p> <p><i>Ligera</i> Sueño normal No interfiere con actividad física diaria No interfiere con actividad laboral diaria Síntomas no graves</p>		<p><i>Persistente</i> Síntomas: > 4 días a la semana o > 4 semanas seguidas</p> <p><i>Moderada-grave</i> Sueño alterado Interfiere con actividad física diaria Interfiere con actividad laboral diaria Síntomas graves</p>
--	--	--

Basada, en parte, en el consenso ARIA 2001²³⁶.

se utilizan cifras de PEF, los porcentajes deben individualizarse y elaborarse tras un período de asma bien controlada. Los límites en el 80, el 60 y el 40% son los más utilizados, pero pueden no ser los adecuados para un paciente en concreto.

Consideraciones especiales

Rinitis y poliposis asociadas con el asma

La asociación entre inflamación nasal (rinitis) e inflamación bronquial (asma) no es casual²³³, y se ha 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 (el 75% con asma alérgica y casi el 80% con asma no alérgica) presenta síntomas de rinitis estacional o perenne^{234,235}.

Recientemente, un consenso internacional de expertos categorizó la gravedad de la rinitis alérgica (Consenso ARIA)²³⁶, según criterios clínicos (tabla XXVII). Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento de la rinitis mejora los síntomas del asma (evidencia B). Dado que tanto el asma como la rinitis se consideran enfermedades inflamatorias, los fármacos antiinflamatorios, 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 XXVIII recoge el tratamiento preconizado de la rinitis, según su grado de gravedad clínica. La poliposis nasal puede presentarse asociada con el asma y 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 poliposis²³⁹, si bien su eficacia es inferior. En algunos casos seleccionados cabe plantearse la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Respuesta asmática al ejercicio

Se define como el 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 asma²⁴⁰ (evidencia C), aunque tam-

TABLA XXVIII
Tratamiento recomendado de la rinitis alérgica según su grado de gravedad, en adolescentes y adultos

<p><i>Rinitis leve o intermitente</i> Evitación de alérgenos Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tópico (azelastina, levocabastina) y Descongestionantes</p>
<p><i>Rinitis moderada o persistente</i> Evitación de alérgenos Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) o tópico (azelastina, levocabastina) y Descongestionantes Glucocorticoides tópicos (budesonida, fluticasona, mometasona) Si hay mal control pasar al siguiente nivel de tratamiento</p>
<p><i>Rinitis grave</i> Evitación de alérgenos Glucocorticoides tópicos (budesonida, fluticasona, mometasona). Dosis elevadas Antihistamínico oral (loratadina, cetirizina, ebastina) y descongestionantes Si hay mal control: revalorar diagnóstico, cumplimiento terapéutico, infección concomitante. Añadir: -Si hay rinorrea: bromuro de ipratropio tópico -Glucocorticoides orales en pauta corta Ante fracaso del tratamiento, valorar: -Inmunoterapia específica (en jóvenes monosensibilizados) -Tratamiento quirúrgico</p>

Basada, en parte, en el consenso ARIA 2001²³⁶.

bién puede evidenciarse en algunas personas con un aumento de la reactividad bronquial no diagnosticadas de asma (p. ej., deportistas, riniticos, etc.)²⁴¹ (evidencia C). La crisis de respuesta asmática al ejercicio (RAE) se caracteriza por: ser máxima entre los 5 y los 15 min posteriores al ejercicio realizado; poseer un período refractario en el que estos pacientes no vuelven a padecer crisis o sea de menor intensidad, y resolverse de forma espontánea a partir de los 20 min (evidencia C)²⁴².

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 enfermedades que producen disnea, de origen cardíaco, metabólico, hematológicas y otorrinolaringológicas.

Las características de la prueba de broncoprovocación ideal por el esfuerzo son (evidencia D)²⁴³: la 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 la 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 ejercicio²⁴⁴ (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 min de haberse efectuado. En caso de desencadenarse una broncoconstricción, se aplicará un AA- β_2 de acción corta (AA- β_2 -AC) y se esperará a que el paciente alcance, al menos, el valor basal. Se considera diagnóstico un descenso²⁴⁵ (evidencia C)²⁴¹ del FEV₁ > 15% del basal; del MEF_{25-75%} > 20% basal, o si existe un descenso del FEV₁ > 12% o > 200 ml, en que aunque no sea superior al indicado su valor posterior se incremente tras la inhalación de un AA- β_2 -AC (p. ej., salbutamol, terbutalina). La medición del PEF no tiene la misma sensibilidad que el FEV₁, pero puede utilizarse cuando no se dispone de éste.

Prevención y tratamiento. La RAE se previene en la mayoría de los asmáticos mediante la acción de un AA- β_2 -AC, nedocromil-cromoglicato²⁴² (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 los casos que no responden al tratamiento inicial²⁴⁶ (evidencia C). Un buen calentamiento, el ejercicio a intervalos, procurar evitar el frío y el aire seco así como el ejercicio durante las agudizaciones evitarán las crisis de RAE²⁴⁰ (evidencia C). Los fármacos antiinflamatorios (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 el que debe constar su condición de enfermo asmático junto con los resultados de las pruebas de broncoprovocación y el tratamiento actual²⁴⁹.

Asma de difícil control

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

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 padece menos del 10% de la población asmática), supone aproximadamente el 50% del coste económico total de la enfermedad asmática³¹ (evidencia C).

Tipos. Se pueden diferenciar dos tipos de ADC: la verdadera y la falsa. En la falsa, otras causas ajenas a la enfermedad, como pobre o ausente adherencia al tratamiento, deficiente técnica de inhalación, conducta inadecuada de evitación de alérgenos y diagnóstico erróneo de asma ("seudoasmas") ocasionan una desfavorable evolución. Así, el ADC verdadera es la ocasionada por un asma intrínsecamente grave y refractaria al tratamiento habitual.

Diagnóstico. El ADC verdadera se establece cuando, una vez descartada un ADC falsa, coexisten los dos criterios mayores o bien uno de éstos junto con dos menores, como se expone en la tabla XXIX²⁵² (evidencia D). Algunos subtipos de asma u otras enfermedades relacionadas, cuando se asocian con el asma pueden favorecer la aparición de un ADC. Entre éstos se encuentra el inducido por intolerancia a los AINE, el de riesgo vital, el del anciano, el corticorresistente, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), el síndrome de Churg-Strauss (SCS), el hipertiroidismo y el reflujo gastroesofágico²⁵³⁻²⁵⁵ (evidencias B y C). El abordaje diagnóstico del ADC de forma protocolizada puede ayudar a determinar dichos subtipos^{256,257}. En la figura 7 se muestra la aproximación diagnóstica aconsejada en tres niveles de actuación secuencial, en función de la complejidad y la agresividad de las exploraciones complementarias que se deben practicar (evidencia 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.

Tratamiento. La educación tiene un papel muy importante y 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 corticoides inhalados suponen su tratamiento básico. En la figura 8 se recoge el tratamiento recomendado en tres niveles (evidencia D), que se adecuan a los tres niveles de aproximación diagnóstica recomendados en la figura 7. Al igual que lo dispuesto para el tratamiento general del asma, se puede subir y

TABLA XXIX
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

FEV₁ < 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 éstos junto con dos menores²⁵².

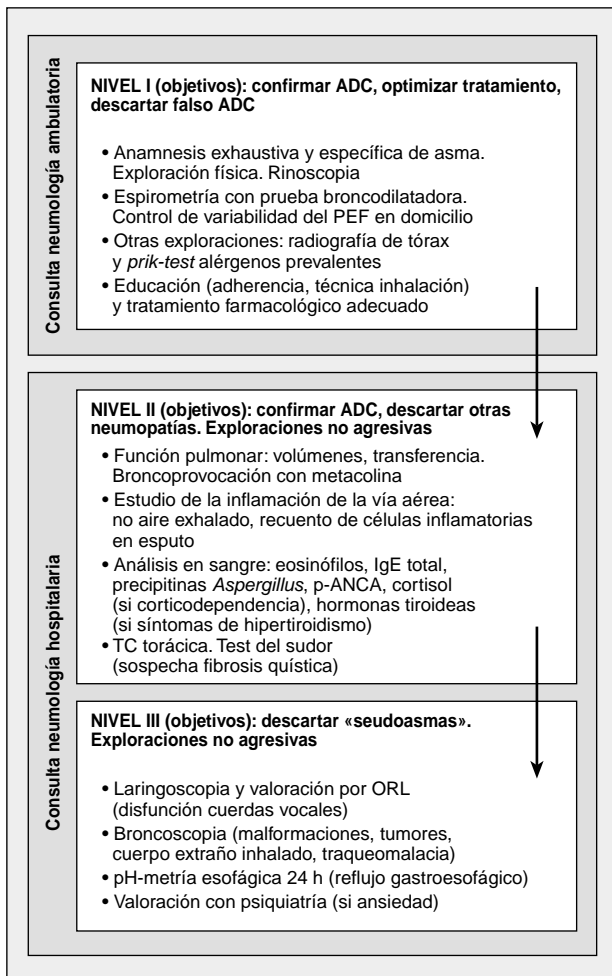


Fig. 7. Abordaje diagnóstico aconsejado de los pacientes con asma de difícil control (ADC) en tres niveles de actuación, en función de la complejidad y la agresividad de las exploraciones complementarias que se deban practicar (evidencia C).

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 disponibles hasta hoy es con frecuencia a costa de graves efectos secundarios^{252,258}.

Asma e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos

Se estima que alrededor del 10% de la población asmática padece intolerancia a la aspirina y a sus derivados, los AINE. Este cuadro se caracteriza por la presencia de asma, rinosinusitis hiperplásica con o sin poliposis nasosinusal y broncospasmo (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 guarda relación con la inhibición se-

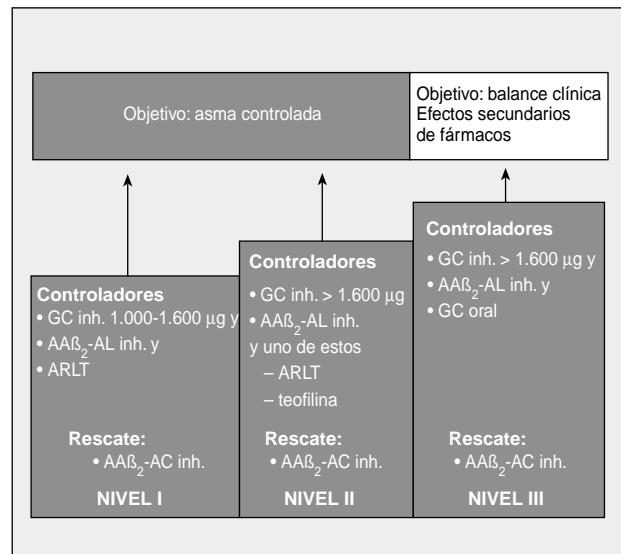


Fig. 8. Tratamiento farmacológico del asma de difícil control en tres niveles que se adecuan para cada uno de los tres niveles de aproximación diagnóstica recomendados en la figura 7 (evidencia D). Al igual que sucede con el tratamiento general del asma, se puede subir y bajar un nivel en función de la respuesta al tratamiento. AA-β₂-AC: agonista betaadrenérgico de corta duración; AA-β₂-AL: agonista betaadrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos.

lectiva que dichos fármacos efectúan sobre la enzima COX-1 que metaboliza al ácido araquidónico^{75,259}.

Clínica. Comienza en la tercera o la cuarta décadas de la vida, 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 iniciarse varias horas tras la administración del AINE. También puede comenzar 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.

Diagnóstico. La anamnesis cursa con una excelente sensibilidad (97%) y una 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.

Tratamiento. La mejor terapia es la prevención, evitando la utilización de tratamientos farmacológicos no justificados. (Véanse, en el apartado “Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos”, los tratamientos analgésicos y antiinflamatorios alternativos recomendados en dichos enfermos.)

Asma ocupacional

Se entiende como asma ocupacional (AO) el 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 trabajo²⁶⁰. Es la enfermedad respiratoria más frecuente entre las producidas en relación con el trabajo. Oscila entre el 2 y el 33%, y su incidencia se sitúa alrededor de 17,4 casos por cada 100.000 trabajadores. En la tabla XXX se muestran las sustancias y las profesiones con mayor riesgo para desarrollar AO. Este tipo de asma se debe diferenciar de la preexistente que se agrava en el trabajo²⁶¹. En función de la existencia o ausencia de período de latencia, el AO se divide en dos grupos:

Asma ocupacional sin período de latencia. También conocida como síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS). La inhalación masiva de sustancias irritantes en concentraciones altas, generalmente de forma accidental, puede originar un cuadro de AO sin período de latencia o RADS, aunque su prevalencia es muy escasa. En nuestro medio, los agentes irritantes más frecuentemente involucrados en el RADS son el cloro y el amoníaco.

Asma ocupacional con período 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, que para una mejor comprensión se han dividido en:

- Agentes ocupacionales de alto peso molecular. Se trata de proteínas o glucoproteínas que se comportan como aeroalérgenos convencionales con capacidad de inducir una respuesta inmunológica mediada por la IgE. Es posible demostrar sensibilización a éstos a través de las pruebas cutáneas y de pruebas *in vitro*, aunque la mayoría de estos agentes no se han caracterizado ni estandarizado o no están disponibles 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, ya que las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata carecen de valor, a excepción de los mencionados anhídridos ácidos y las sales de persulfato y platino²⁶⁰. 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 9) 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 alérgenos 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

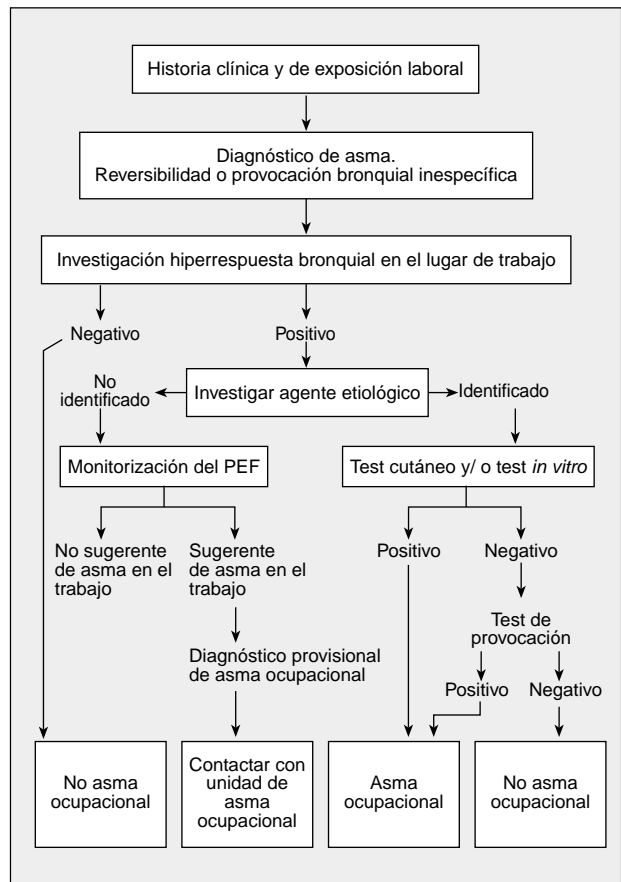


Fig. 9. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional.

TABLA XXX
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, betalactámicos)	Industria farmacéutica
Isocianatos	Espuma de poliuretanos, pinturas
Sales de persulfato	Peluqueras
Anhídridos ácidos	Industria de plástico, resinas epoxi

TABLA XXXI

Causas favorecedoras de episodios de asma de riesgo vital (evidencias B)

<p><i>Deficiencias en la actuación del personal o del equipo sanitario</i>^{267-269,272}</p> <p>Renuencia por parte del médico en establecer el diagnóstico de crisis de asma</p> <p>Sin reconocimiento de la gravedad de la exacerbación</p> <p>Deficiencias en el abordaje terapéutico de la crisis</p> <p>Retraso en la llegada del paciente al hospital por demora de la ambulancia</p> <p>Retirada temprana de los esteroides orales tras la agudización</p> <p>Insuficiente tratamiento antiinflamatorio entre las exacerbaciones</p> <p>Administración de un AINE</p> <p>Abuso de fenoterol inhalado o nebulizado en dosis altas</p> <p>Falta de control médico periódico o frecuentes cambios en éste</p> <p>Ausencia de control periódico de la función pulmonar</p> <p>Sin instauración de planes de autocontrol</p> <p><i>Deficiencias o particularidades del paciente</i>^{270,271}</p> <p>Alteraciones psiquiátricas, como actitudes de negación de la enfermedad, depresión-ansiedad, alexitimia</p> <p>Incumplimiento o abandono de la prescripción terapéutica instaurada</p> <p>Incumplimiento del plan de autocontrol instaurado</p> <p>Falta de reconocimiento de la gravedad de la crisis</p> <p>Problemas psicosociales, como enojo y paro laboral</p> <p>Retraso en solicitar ayuda o acudir al hospital</p> <p><i>Enfermedad asmática particularmente grave</i>^{272,273}</p> <p>Pacientes que cursan con:</p> <p>Gran variabilidad de su función pulmonar</p> <p>Necesidad de múltiples medicamentos para controlar su enfermedad asmática</p> <p>Elevado absentismo laboral y escolar</p> <p>Múltiples antecedentes de frecuentes ingresos hospitalarios</p> <p>Incremento del número de visitas a su médico en los últimos 12 meses</p> <p>Episodios de crisis de asma casi mortal que precisaron ventilación mecánica</p>
--

causante, lo que implica cambio de puesto de trabajo o incapacidad laboral para los empleos que se relacionen con el agente ocupacional causal.

Asma de riesgo vital

El asma de riesgo vital (ARV) es la crisis de asma aguda y muy grave que 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 asma potencialmente letal, engloba los términos utilizados en la bibliografía anglosajona, *fatal asthma* y *near-fatal asthma*²⁶⁴. (Véanse datos epidemiológicos en el apartado “Mortalidad”). Múltiples estudios han puesto de manifiesto una mayor mortalidad entre los varones, las personas de raza negra y aquellas con pocos recursos económicos²⁶⁵, así como una mayor frecuencia en las áreas urbanas que en las rurales, especialmente en los suburbios deprimidos de las grandes ciudades²⁶⁶ (evidencia B).

Causas. Se pueden distribuir en los tres grupos que se exponen en la tabla XXXI (evidencia B)²⁶⁷⁻²⁷³. Se han identificado algunos subtipos de ARV que tienen un

TABLA XXXII

Pacientes con riesgo de padecer una crisis de asma de riesgo vital (ARV) y medidas de prevención^{272,283} (evidencia C)

<p><i>Pacientes con riesgo de padecer una crisis de ARV</i></p> <p>Asma grave que cursa con una elevada morbilidad</p> <p>Escaso tratamiento preventivo o sin control médico</p> <p>Malos cumplidores con las pautas terapéuticas</p> <p>Concomitancia de enfermedades psiquiátricas y/o alexitimia</p> <p>Intolerancia a los AINE</p> <p><i>Medidas de prevención del ARV</i></p> <p>Identificación de los pacientes con riesgo de padecerla</p> <p>Extremar las medidas educativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Promover la adhesión al tratamiento -Conducta apropiada de evitación de exposición a alérgenos y de fármacos (AINE) -Establecer planes de autotratamiento -Empleo del medidor de PEF domiciliario <p>Instaurar un tratamiento antiinflamatorio preventivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -glucocorticoides inhalados <p>Solicitar ayuda psicológica y/o psiquiátrica si se precisa</p>
--

AINE: antiinflamatorios no esteroides.

comportamiento clínico diferencial, entre los que se encuentran la de instauración súbita^{274,275}, la asociada con hipersensibilidad a *Alternaria alternata*^{27,276}, la relacionada con supuestos trastornos del control de la ventilación²⁷⁷, la asociada con la menstruación y la asociada con trastornos psicopatológicos²⁷¹. Las crisis de ARV se pueden clasificar en: aguda, de instauración rápida, como las desencadenadas por alérgenos (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 enfermos²⁷⁸.

Pronóstico. A corto plazo depende de la intensidad y la rapidez de la crisis. Los valores de mortalidad en estudios realizados en UCI oscilan entre el 0 y el 40%²⁷⁹. A medio plazo es favorable²⁸⁰ (evidencia C) si se instaura un tratamiento preventivo adecuado (glucocorticoides inhalados)²⁸¹ y una buena educación²²⁷; en su ausencia la mortalidad posterior es del 22% y en el 66% de los casos aparece un nuevo episodio de ARV²⁸² (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 se expone en la tabla XXXII^{272,283} (evidencia C).

Asma y embarazo

El asma está presente en el 4-7% de las embarazadas, y es el trastorno respiratorio más frecuente durante la gestación. Produce complicaciones en un tercio de las gestantes, otro tercio mejora y otro permanece estable²⁸⁴ (evidencia B).

Efectos del embarazo sobre el asma. Durante el embarazo se producen cambios en la función pulmonar por un doble efecto mecánico y hormonal.

Efectos del asma sobre el embarazo. Por un lado, un mal control del asma durante el embarazo se asocia con

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, como 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 feto²⁸⁷ (evidencia B).

Tratamiento del asma durante el embarazo. Los fármacos que se deben 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 período 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 suficiente para determinar la seguridad de los antagonistas de los receptores de leucotrienos durante el embarazo.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

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 reflujo gastroesofágico (RGE) en un porcentaje variable de pacientes con asma bronquial es un hecho indiscutible cuya implicación pronóstica y terapéutica no se ha establecido definitivamente. Las evidencias disponibles hasta el momento son diversas. Así, la prevalencia de enfermedad por RGE 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).

Mecanismos. Se han invocado dos: desregulación 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 AA-β₂) sobre el tono del esfínter esofágico inferior.

TABLA XXXIII
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 anticitoplasmáticos de neutrófilos.

Diagnóstico. Debe establecerse 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 h y una anamnesis compatible son criterios diagnósticos.

Tratamiento. Se efectuarán cambios en el estilo de vida, reduciendo las comidas copiosas, los alimentos grasos, el alcohol, la cafeína y el tabaco. Se elevará el cabezal de la cama durante las horas de sueño. Se administrarán fármacos antiseoretos, 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).

Eosinofiliias pulmonares

Son procesos graves con marcada eosinofilia y asma. En la tabla XXXIII se presentan de forma comparativa algunas de sus características.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica²⁹². Es el resultado de una reacción por IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus* (infrecuente en otros hongos). La ABPA se suele presentar como un asma simple que posteriormente evoluciona a la corticodependencia y a veces complica la fibrosis quística²⁹³. A diferencia de la forma invasora no se produce extensión a tejidos, sólo impactos mucosos y granulomas bronquiales con hifas. La radiografía torácica puede ser normal, con infiltrados cambiantes²⁹⁴ o con bronquiectasias centrales que se detectan bien en la tomografía axial computarizada (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 U/ml), infiltrados pulmonares y bronquiectasias. Algunos casos sólo reúnen criterios biológicos (ABPA seropositiva). Se trata con glucocorticoides ora-

les (evidencia C), y la utilidad del itraconazol es controvertida²⁹⁵.

Síndrome de Churg-Strauss. Se trata de un proceso autoinmune infrecuente²⁹⁶, que 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 anticito-plasmáticos de los neutrófilos (ANCA), con especificidad para mieloperoxidasa^{299,300}. Comienza como un asma que se complica con infiltrados pulmonares, nasosinusitis, glomerulonefritis y afección cardíaca (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 antiinflamatorios, como antagonistas de los receptores de los leucotrienos y glucocorticoides, no está bien establecida³⁰¹. Responde a glucocorticoides sistémicos (evidencia C), pero en los casos graves se requieren inmunosupresores.

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 con mucha frecuencia con asma³⁰².

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 bronquial³⁰³⁻³⁰⁵.

Patogenia-clínica. Su patogenia no es conocida, y clásicamente se asocia con psicopatología, sobre todo a reacciones de asociación^{303,306-308}, que producirían alteración del movimiento de las cuerdas vocales por un mecanismo inconsciente 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 se desencadena por factores que provocan también crisis de asma como el polvo, el humo de cigarrillos, el ejercicio, irritantes ambientales u ocupacionales, infecciones del tracto respiratorio superior, el RGE, etc.³⁰⁹⁻³¹². Ayres et al³¹³ 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 esta disfunción reciben tratamiento durante años como si tuviesen asma y tardan en diagnosticarse correctamente entre 5 y 10 años. Durante este largo período suelen tomar esteroides orales de forma continua y precisar numerosas visitas a urgencias e in-

gresos, incluyendo admisiones en UCI e intubaciones^{303,314}. Los beneficios de una detección temprana son, por tanto, evidentes.

Diagnóstico. No es fácil y 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 esta disfunción son una nula respuesta sintomática a broncodilatadores y la ausencia de expectoración³⁰³. El método de referencia para el diagnóstico es la demostración laringoscópica del movimiento paradójico de las cuerdas vocales³⁰⁶. Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar, sobre todo las curvas flujo-volumen, y pueden 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, aunque estos hallazgos están normalmente ausentes cuando los pacientes se encuentran asintomáticos. En estos últimos una prueba de provocación con metacolina³¹⁶ o ejercicio³¹⁰ puede ser muy útil.

Tratamiento. El tratamiento a largo plazo debe empezar con una explicación al paciente del problema, poniendo énfasis en que el proceso se produce inconscientemente³¹⁷. La rehabilitación de la voz es el tratamiento más eficaz³¹⁸, y en casos aislados puede resultar útil el consejo psicológico, la hipnosis o la infiltración local de toxina botulínica³¹⁷. Para las situaciones agudas es importante establecer una relación tranquilizadora y distraer la atención del paciente mandándole hacer un sonido de "s" durante la espiración³¹⁷. Una maniobra de interrupción de la respiración puede detener la crisis³¹⁹. También puede resolver un ataque respirar una mezcla de helio y oxígeno^{307,315}.

Bronquitis eosinofílica

La presencia de un número elevado de eosinófilos (> 2,5%) en el esputo, inducido o espontáneo, de pacientes con síntomas de inflamación bronquial constituye el criterio diagnóstico de la bronquitis eosinofílica (BE). Esta entidad clinicopatológica 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, 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 establecida³²⁰ 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 broncodilatador³²¹. El diagnóstico diferencial de las diversas enfermedades que cursan con BE se establece en función de la presencia o no de HRB, la sensibilidad tusígena (prueba de la capsicina) y la respuesta al tratamiento (tabla XXXIV). El significado patológico de la BE en estas enfermedades no ha sido

TABLA XXXIV
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	↓↑	↓	↓↑	↑	↓↑

TABLA XXXV
Calendario de visitas recomendado

Situación del asma	Frecuencia de visitas
Toda exacerbación	En el día
Alta hospitalaria o en Urgencias	En 24-48 h
Período 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 XXXVI
Decálogo de actividades que se deben realizar en las visitas de seguimiento del paciente asmático

1. Efectuar las preguntas para determinar el nivel de control de la enfermedad (véase la tabla XV)
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 cumplimiento
6. Educación general del asma. Revisión técnica inhalación. Evitación alérgenos. Consejo antitabaco
7. Conocer las preocupaciones y expectativas del paciente. Pacto de objetivos
8. Determinar el grado de gravedad clínica del asma (véase clasificación en tablas XII y XIII)
9. Reajuste del tratamiento, si lo precisa
10. Establecer una nueva cita de control futura

bien definido. El porcentaje de eosinófilos en esputo es muy variable, observándose valores mayores en el asma y la BE asociada con la tos crónica, con respecto a las cifras recogidas en la TEA o en la rinitis. La BE asociada con 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 bronquial³²², 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 3 y 4 semanas) (evidencia B) para las más graves.

Consideraciones generales

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 XXXV) (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 XXXVI. Asimismo en la tabla XXXVII se expone el utillaje mínimo recomendado del que deberían disponer los centros sanitarios para la adecuada realización de las mencionadas visitas de control (evidencia D).

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. En la figura 10 se exponen la implicación y la coordinación de ambos niveles asistenciales en el cui-

TABLA XXXVII
Utillaje recomendado para la correcta asistencia del asma

<i>En la consulta</i>
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
<i>En el centro</i>
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

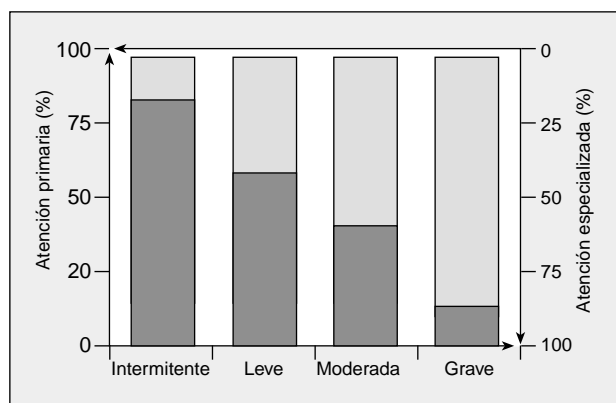


Fig. 10. Grado de implicación de la medicina de atención primaria y de la especializada en el asma según su gravedad.

dado 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 asma³²³. Sin embargo, en España 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 primaria³²⁷ (evidencia C). Dicho modelo propugna una estrecha colaboración asistencial entre ambos colectivos, con historiales y protocolos conjuntos, y empleo racional de recursos. Por otro lado, este modelo ha mostrado un buen grado de aceptación por parte tanto de los profesionales implicados como de los enfermos atendidos.

Recomendaciones de los pacientes dirigidas al personal sanitario

Es muy escasa la información disponible acerca de las opiniones de los propios pacientes³²⁸. Tras un debate público al respecto, los socios de la 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, fundamentalmente los padres. Éstos podrían detectar de forma temprana 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 por la enfermedad, tanto facultativos como personal de enfermería, con independencia 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.

*Redactores que han participado en la elaboración de la Guía Española para el Manejo del Asma

F.J. Álvarez Gutiérrez

Neumología. Coordinador Zona Sur y redactor.
Hospital Virgen del Rocío y Centro de Especialidades Fleming. Sevilla.

J.M. Antó Boque

Epidemiología. Redactor.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

P. Cabrera Navarro

Neumología. Redactor.
Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

E. Carrasco Carrasco

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

P. Casan Clarà

Neumología. Coordinador de Neumología y redactor.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

N. Cobos Barroso

Neumología Pediátrica. Coordinador de Pediatría y redactor.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

A. De Diego Damia

Neumología. Redactor.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

F. Drobnic Martínez

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

F. Duce Gracia

Neumología y Alergología. Redactor.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

M.J. Espinosa de los Monteros Garde

Neumología. Redactora.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

L. García-Marcos Álvarez

Neumología Pediátrica. Redactor.
Área de Pediatría. Universidad de Murcia.

J. Giner Donaire

Diplomado de Enfermería. Redactor.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

R. González Correales

Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor.
Centro de Salud Piedrabuena. Ciudad Real.

E. González Pérez-Yarza

Neumología Pediátrica. Redactor.
Hospital Donostia. San Sebastián.

E. Hernández Huet

Medicina de Familia (GRAP). Redactor.
Equip Atenció Primària Granollers 2 Nord. Barcelona.

J. Hernández Úrculo

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

A. Hidalgo Requena

Atención Primaria (SEMERGEN). Redactor.
Centro de Salud Lucena. Córdoba.

M.A. Llauger Rosselló

Medicina de Familia (GRAP). Coordinadora GRAP y redactora. Equip Atenció Primària Encants (CAP Maragall). Barcelona.

A. López Viña

Neumología. Coordinador Zona Centro y redactor.
Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

J.A. Maldonado Pérez

Neumología. Redactor.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

P. Martín Olmedo

Medicina de Familia (GRAP). Redactor.
Centro de Salud Casa de Mar. Cádiz.

A. Martínez González

Medicina de Familia (GRAP). Redactor.
Centro de Salud La Paz. Bizkaia.

M.L. Mayayo Ulibarri

Diplomada de Enfermería. Redactora.
Unidad de Tabaquismo. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Madrid.

F.J. Pérez Frías

Neumología Pediátrica. Redactor.
Hospital Materno Infantil. Málaga.

M. Perpiñá Tordera

Neumología. Revisor externo.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

C. Picado Valles

Neumología. Revisor externo.
Hospital Clínic. Barcelona.

V. Plaza Moral

Neumología. Coordinador general y redactor.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

J.A. Quintano Jiménez

Coordinador SEMERGEN y redactor.
Atención Primaria (SEMERGEN) y Neumología. Centro de Salud Lucena. Córdoba.

M. Román Rodríguez

Medicina de Familia (GRAP). Redactor.
Centro de Salud Son Pisà. Palma de Mallorca.

J. Sanchís Aldás

Neumología. Revisor externo.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

H. Vereá Hernando

Neumología. Redactor.
Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

J.R. Villa Asensi

Neumología Pediátrica. Redactor.
Hospital del Niño Jesús. Madrid.

R. Nogales Soriano

Secretaría Técnica. Barcelona.

Sociedades científicas y asociaciones participantes

Associació Asmatològica de Atenció Primària (AAC).

Grupo 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).

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. Disponible en: <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;161:1720-45.
3. Sears MR. Natural history and epidemiology. In: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, editors. Evidence-based asthma management. Hamilton: 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;104:487-92.
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. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-7.
7. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.
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;14:885-91.
9. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Foundation Symposium* 1997;206:122-34.
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;347:869-77.
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;10:1795-802.
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;35:223-8.
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;351:1225-32.
14. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997;314:1795-9.
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;56:312-4.
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;17:881-6.
17. World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO fact Sheet n.º 206 [consultado 01/2000]. Disponible en: <http://www.who.int/inffs/en/fact206.html>
18. Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. *Eur J Epidemiol* 2001;17:545-9.
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;11:171-5.
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;147:543-9.
21. Picado C, Montserrat JM, Lloberes P, Luengo M, Serra-Batllés J, Agustí A. Muerte por asma. Análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1986;87:653-6.
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;45:170-5.

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;268:3462-4.
24. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986;41:833-9.
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;320:1097-102.
26. Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalisations and mortality. *JAMA* 1990;263:2323-8.
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;324:359-63.
28. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
29. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Resp Dis* 1984;65:185-91.
30. Mellis CM, Peat JK, Bauman AE, Woolcock AJ. The cost of asthma in New South Wales. *Med J Aust* 1991;155:522-8.
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;12:1322-6.
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;22:151-3.
34. Clark 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;78:108-15.
35. Kelly CS, Anderssen CL, Pestian JP, Wenger AD, Finbch AB, Strobe GL, et al. Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:509-16.
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; 332:133-8.
37. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;50:512-7.
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;160:1473-80.
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. *BMJ* 1996;312:1195-9.
40. Wennergren G, Kristjánsson S. Wheezing in infancy and its long-term consequences. *Eur Resp Mon* 2002;7:116-30.
41. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl 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;153:1749-65.
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;55:555-65.
47. Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002;121(3 Suppl):S7-13.
48. Los H, Koppelman GH, Postma DS. The importance of genetic influences in asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1210-27.
49. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. *Respir Res* 2002;3:7.
50. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-9.
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; 151:1388-92.
52. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
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;343:538-43.
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;358:1129-33.
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;355:1680-3.
56. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl):1456-9.
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. *BMJ* 1997;314:999-1003.
58. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
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;344:357-62.
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;164:137-40.
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;6:517-22.
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;163:1344-9.
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. *BMJ* 1999;319:815-9.
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;56:192-7.
66. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
67. García-Marcos L, Guillén JJ, Dinwiddie R, Guillén A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO₂) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:96-100.
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;9:2541-52.
69. Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1187-94.
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, Levinson 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;135:567-72.

72. Norris G, Larson T, Koenig J, Claiborn C, Sheppard L, Finn D. Asthma aggravation, combustion, and stagnant air. *Thorax* 2000; 55:466-70.
73. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy* 1988;18:351-8.
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;162:34-9.
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;105:421-9.
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;106:551-9.
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;346:1699-705.
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, et al. 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;105:651-63.
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 sensitisation and remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: S113-7.
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;140:1745-53.
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: 1469-76.
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;1:520-4.
90. Ollerenshaw SL, Woolcock AJ. Characteristics of inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:922-7.
91. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:229-33.
92. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2000;15:1014-21.
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;9:1395-401.
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;13:748-56.
95. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;9: 21-5.
96. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Appl Physiol* 1990;69:849-60.
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;107:384-7.
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;3:507-11.
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;156:951-8.
100. Wilson JW, Li X. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin Exp Allergy* 1997;27:363-71.
101. Fredberg JJ. Airway smooth muscle in asthma: flirting with disaster. *Eur Respir J* 1998;12:1252-6.
102. Crapo R. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
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;130:71-5.
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;55:355-62.
105. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. *Thorax* 1998;53:992-8.
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;35:361-5.
108. McFadden ER Jr, Lyons HA. Serial studies of factors influencing airway dynamics during recovery from acute asthma attacks. *J Appl Physiol* 1969;27:452-9.
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;339:1194-200.
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;157:447-52.
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;147:579-84.
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;163:1551-6.
113. Sanchís J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42.
114. Casan P, Burgos F, Barberá JA, Giner J. Espirometría. En: Manual SEPAR de procedimientos. Burgos F, Casan P, coordinadores. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. SEPAR. Madrid: EGRAF, 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;19:567-9.
116. Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González Pérez-Yarza E. Cuando 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;14:1358-62.
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(Suppl):S2-8.
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;12:842-7.
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;104:149-54.
121. Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparison of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV₁ responses, and metacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119:1001-10.

122. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161:309-29.
123. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
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;34:394-9.
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;18:655-60.
126. Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Peters JM. Quality of spirometry performance in children and adolescents. *Chest* 2000;118:665-71.
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;14:659-68.
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;164:554-9.
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;12:438-43.
130. Gapa M, Collin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2002;17:141-8.
131. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen Y, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 years of age. *Eur Respir J* 2002;20:907-11.
132. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:353-9.
133. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1084-92.
134. Goldstein AB, Castile R, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy K, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:447-54.
135. Holt PG, Macaubas C, Strumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402(Suppl):B12-7.
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;18:305-10.
138. Belda J, Casan P, Sanchís J. El esputo inducido en el asma. En: Belda J, Casan P, Sanchís J, editores. *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, 2001.
139. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 37):S1-2.
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;160:2104-17.
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;57:889-96.
142. Parameswaran K, Hargreave FE. Growing global interest in the non-invasive measurement of airway inflammation. *Eur Respir J* 2002(Suppl 38):S93.
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 randomised trial comparing peak expiratory flow and symptom selfmanagement plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:540-6.
145. Emerman CL, Cydulka R. Effect of pulmonary function test on the management of acute asthma. *Arch Intern Med* 1995;155:2225-8.
146. Cates C. Holding chambers versus nebulizers for betaagonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001491.
147. Travers A, Jones AP, Kelly K. Intravenous beta-2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3).
148. Rodrigo G, Rodrigo G, Burstchin O. Ipratropium bromide in acute adult severe asthma: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 1999;107:363-70.
149. Rowe BH, Keller JL, Oxmann AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a metaanalysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:301-10.
150. Manser R, Reid D, Abransson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. *Cochrane Database Syst 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 Syst 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: Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2002.
153. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Breztlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *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]. In: *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. *BMJ* 1998;317:971-7.
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;154:979-83.
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;305:782-9.
158. Lim TK, Chin NK, Lee KH, Stebbings AM. Early discharge of patients hospitalized with acute asthma: a controlled study. *Respir Med* 2000;94:1234-40.
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 Suppl):S1-S12.
160. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercise-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87:331-44.
161. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
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; 153:1481-8.
163. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 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;58:204-10.
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;140:624-8.
166. Malo JL, Cartier A, Merland N, Ghezzi 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;140:624-8.

167. Villa-Asensi JR, Pérez-Frías J. Tratamiento farmacológico del asma. En: García-Marcos L, editor. Asma en pediatría. Barcelona: Edipharma, 2002; p. 153-83.
168. North of England Asthma guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project summary version of evidence based guideline for the primary care management in adults. *BMJ* 1996;312:762-6.
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;138:694-8.
170. Newman SP, Clark SW. Therapeutic aerosols. 1. Physical and practical considerations. *Thorax* 1983;38:881-6.
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]. In: *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;48:233-8.
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, Casán 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;38:300-5.
177. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246-51.
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;38:306-10.
179. NICE. Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma. Technology appraisal guidance n.º 10. NHS National Institute for Clinical Excellence, 2000. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
180. Bousquet J, Hejjaoui 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-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
182. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software, 2003.
183. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl):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:S1-40.
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;33:113-7.
187. Plaza V, Sanchís J, and CESEA Group. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. *Respiration* 1998;65:195-8.
188. Serra-Batllés 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 Aerosol 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;36:236-40.
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;122:510-6.
191. Gotsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma [Cochrane review]. In: *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* 1992;90:135-8.
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;96:325-33.
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;155:1356-61.
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;83:730-4.
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;143:1334-9.
197. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults (Cochrane Review). In: *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;336:1356-63.
199. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lusk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:842-6.
200. McWhorter, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:721-4.
201. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:861-5.
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;35:499-506.
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). In: *The Cochrane Library* (1). Oxford: Update Software, 2003.
205. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma (Cochrane Review). In: *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;8:737-50.
207. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55:925-9.
208. Steurer-Stey C, Russi EW, Steurer J. Complementary and alternative medicine in asthma: do they work? *Swiss Med Wkly* 2002;132:338-44.
209. Ernst P, Fitzgerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference summary of recommendations. *Can Respir J* 1996;3:89-100.
210. Partridge MR. Patient education. In: O'Byrne P, Thomsen NC, editors. *Manual of asthma management*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; p. 378-92.
211. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self management. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
212. Evans D. To help patients control asthma the clinician must be a good listener and teacher. *Thorax* 1993;48:685-7.
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;146:1376-7.

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]. In: *The Cochrane Library* (4). Oxford: Update Software, 2002.
215. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma [Cochrane review]. In: *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 practitioner review for adults with asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2000;(2):CD 001117.
217. Simpson M, Buckman R, Steward M, Maguire P, Lipkin M, Novack D, et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ* 1991;303:1385-7.
218. Coulter A. Paternalism or partnership? Patients have grown up and there's no going back. *BMJ* 1999;319:719-20.
219. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. In: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ, editors. *Developmental aspects of health compliance behavior*. Hittsdale: Lawrence Associate, 1993; p. 303-33.
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;25:335-62.
221. Creer TL, Kotes 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:S184-96.
223. Green LW, Frankish J. Theories and principles of health education applied to asthma. *Chest* 1994;106:S219-30.
224. Beasley R, Cushley M, Holgate ST. A self help management plan in the treatment of adult asthma. *Thorax* 1989;44:200-4.
225. Ignacio García JM, González Santos P. Asthma self management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:353-9.
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;94:279-87.
227. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:12-8.
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;112:1134-8.
229. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *BMJ* 1993;307:422-4.
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;54:15-9.
231. Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1383-4.
232. López-Viña A, Del Castillo Arévalo F. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. *Respir Med* 2000;94:760-6.
233. Mullol J. Rinitis alérgica en el año 2000. Clasificación y tratamiento actualizado. *Arch Bronconeumol* 2000;36:605-7.
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;104:301-44.
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 Suppl):147-334.
237. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:243-9.
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;81:463-8.
240. Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson NF, Yunginger JW, editors. *Allergy: principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1988.
241. Drobnic F. [Tesis doctoral.] Barcelona: Unitat Docent Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. UAB, 1993.
242. Godfrey S. Exercise induced asthma: clinical, physiological, and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:1-17.
243. Valencia A, Casán P, Perpiñá M, Sebastián MD, y Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *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;147:1112-5.
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, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993;6:652-6.
248. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendel L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
249. World Antidoping Agency. Disponible en: www.wada-ama.org
250. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe persistent asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
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;160:1532-9.
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;162:2341-51.
253. Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DY, Szeffler SJ. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:345-55.
254. Rodríguez-Jerez F, Plaza V, Tárrega J, Casán P, Rodríguez J. Función tiroidea y asma de difícil control. *Arch Bronconeumol* 1998;34:429-32.
255. Weissler JC. Syndromes of severe asthma. *Am J Med Sci* 2000;319:166-76.
256. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993;103:1662-9.
257. Wenzel SE. Approach to severe asthma: experience of a national referral center. In: Holgate ST, Boushey H, Fabbri L, editors. *Difficult asthma*. London: Dunitz, 1999; p. 535-43.
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;13:1198-208.
259. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
260. Quirce Gancedo S, Sastre Domínguez J. Definición y clasificación. En: Sastre J, Quince S, editores. *Patología respiratoria alérgica ocupacional*. Madrid: Emisa, 2003; p. 17-22.
261. Bernstein DI, Bernstein IL. Occupational asthma. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles and practice*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998; p. 963-80.
262. Fraj J, Duce F, Lezaun A. La prueba de provocación bronquial específica en el diagnóstico de asma ocupacional. *Arch Bronconeumol* 1997;33:444-9.
263. Zacharisen MC. Occupational asthma. *Med Clin North Am* 2002;86:951-71.
264. Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. *Arch Bronconeumol* 1997;33:462-71.

265. Centers for Disease Control. Asthma-United States, 1980-1990. *JAMA* 1992;268:1995-9.
266. Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med* 1994;331:1542-6.
267. Sears MR, Rea HH. Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:477-81.
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;7:490-7.
269. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002;121:1407-13.
270. Miller BC. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:481-6.
271. Yellowless PM, Ruffin RE. Psychological defences and coping styles in patients following a life-threatening attacks of asthma. *Chest* 1989;95:1293-303.
272. Strunk RC. Workshop on the identification of the fatality-prone patient with asthma. Summary of workshop discussion. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:455-7.
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;157:1804-9.
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;148:713-9.
275. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchís J. Rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Frequency, clinical characteristics and course. *Eur Respir J* 2002;19:846-52.
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. Chemoresponsiveness and perception of dyspnoea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
278. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J* 1996;9:1775-8.
279. McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997;127:142-7.
280. Molfino NA, Nannini LJ, Rebuck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. *Chest* 1992;101:621-3.
281. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Lowdose inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
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;36:13-8.
284. Kircher S. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:463-6.
285. Demisse K. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Care Med* 1998;158:1091-5.
286. Clifton VL. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:546-53.
287. Wendel PJ. Asthma treatment in pregnancy: a randomised controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-4.
288. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-5.
289. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:251-9.
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;162:1123-32.
291. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-83.
292. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;10:685-92.
293. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, et al. Fibrosis quística en adultos: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2002;119:605-9.
294. Otero I, Montero C, Blanco M, Valino P, Vereá H. Aspergillosis broncopulmonar alérgica pseudotumoral. *Arch Bronconeumol* 2000;36:351-3.
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;342:756-62.
296. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.
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;92:241-4.
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 longterm follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
300. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-94.
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: masquerader of asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 1994;15:161-7.
303. Newman KB, Mason UG, Schmalzing KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1382-6.
304. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Gorbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 1999;116:1676-82.
305. Landwehr LP, Wood RP, Blager FB, Milgrom H. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics* 1996;98:971-4.
306. Christopher KL, Wood RP II, Eckert RC, et al. Vocalcord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983;308:1566-70.
307. Ramírez RJ, León I, Rivera LM. Episodic laryngeal dyskinesia: clinical and psychiatric characterization. *Chest* 1986;90:716-21.
308. Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, Roesler TA, Wamboldt F. Psychological and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction. *J Asthma* 1998;35:409-17.
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;40:136-43.
310. McFadden ER, Zawadzki DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise induced asthma: a physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Respir Crit Care Med* 1996;153:942-7.
311. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003;123:468-74.
312. Healley DE, Swift E. Paradoxical vocal cord dysfunction in an infant with stridor and gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;34:149-51.
313. Ayres JG, Gabbott PLA. Vocal cord dysfunction and laryngeal hyperresponsiveness: a function of altered autonomic balance? *Thorax* 2002;57:284-5.
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;14:607-18.
315. Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. *Thorax* 1991;46:401-4.
316. Perkins P, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge Testing. *Chest* 2002;122:1988-93.
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;111:1751-5.
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;160:406-10.

321. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin Exp Allergy* 2000;30:41-7.
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;58:14-8.
323. GRASSIC. Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma. *Grampian Asthma study of integrated care. BMJ* 1994;308:564-7.
324. Martínez González A. Cómo organizar una consulta de asma y EPOC. En: Martín Zurro A, Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J, editores. *Atención al paciente con asma y EPOC en la consulta del médico de familia*. 1.ª ed. Barcelona: Masson, 2002; p. 156-9.
325. Contel Segura JC. La atención a domicilio como modelo de atención compartida. *Aten Primaria* 2000;25:526-7.
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;26:65-8.
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;5:112-5.