GEMA 4.3

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

GEMA 4.3 GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

GRAP
Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria

SEAIC
Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

SEFAC
Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria

SEFC
Sociedad Española de Farmacología Clínica

SEFH
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEICAP
Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEMES
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

semFYC
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

SENP
Sociedad Española de Neumología Pediátrica

SEORL
Sociedad Española de Otorrinolaringología

SEPAR
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SEPEAP
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

www.gemasma.com

GEMA 4.3

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

www.gemasma.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los redactores de la presente guía declaran haber recibido en los cinco últimos años honorarios por su participación en reuniones, congresos o trabajos de investigación organizados por las siguientes industrias farmacéuticas: ALK-Abelló, Almirall, AstraZeneca, Boheringer-Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Laboratorios Dr. Esteve, Leti, MSD, Menarini, Mundipharma, Novartis, Orion, Pfizer, Stallergens, Teva.

No está permitido el uso del presente documento con fines comerciales

Luzán5
NOS HACE DIFERENTES

Realización: LUZÁN 5, S.A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
http://www.luzan5.es

Título original: GEMA[4.3]. Guía española para el manejo del asma

© 2018, Comité Ejecutivo de la GEMA. Todos los derechos reservados
ISBN: 978-84-7989-886-1. Depósito legal: M-14181-2017

Las conclusiones, hallazgos y comentarios que aparecen reflejados en esta obra son propios de los autores y, por tanto, son responsabilidad única y exclusivamente de los mismos. Se podrían mencionar opciones terapéuticas que podrían contener indicaciones, posologías y/o formas de administración de productos no autorizados actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente en España.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

SOCIEDADES CIENTÍFICAS, GRUPOS Y ASOCIACIONES PARTICIPANTES

GRAP
Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria

SEAIC
Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

SEFAC
Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria

SEFH
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEFC
Sociedad Española de Farmacología Clínica

SEICAP
Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica

SEMERGEN
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEMES
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

semFYC
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

SENP
Sociedad Española de Neumología Pediátrica

SEORL
Sociedad Española de Otorrinolaringología

SEPAR
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SEPEAP
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

COMITÉ ADJUNTO

FENAER
Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias

FUNDACIÓN HUMANS

INPECS
Instituto para la Excelencia Clínica y sanitaria

SEDISA
Sociedad Española de Directivos de la Salud

I. Comité ejecutivo

Álvarez Rodríguez, Cesáreo
Coordinador representante de la SEMES. Medicina de Urgencias. Hospital de Verín. Orense

Armengot Carceller, Miguel
Coordinador representante de la SEORL. Otorrinolaringología. Hospital La Fe. Valencia

Gómez-Outes, Antonio
Coordinador representante de la SEFC. Farmacología clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

Gómez Ruiz, Fernando
Coordinador representante de la SEMG. Medicina de familia. Centro de Salud de Bargas. Toledo

Hidalgo Requena, Antonio
Coordinador representante de la SEMERGEN. Medicina de familia. Centro de Salud Lucena I. Lucena. Córdoba

López Viña, Antolín
Coordinador representante de la SEPAR. Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Molina París, Jesús
Coordinador representante de la semFYC y GRAP. Medicina de familia, semFYC. EAP Francia I. Fuenlabrada. Madrid

Pellegrini Belinchón, Francisco Javier
Coordinador representante de la SEPEAP. Pediatría. Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca

Pérez Encinas, Montserrat
Coordinadora representante de la SEFH. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Plaza Moral, Vicente
Coordinador del Comité Ejecutivo de la GEMA. Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Plaza Zamora, Javier
Coordinador representante de la SEFAC. Farmacia Comunitaria. Farmacia Dres. Zamora Navarro. Mazarrón (Murcia)

Quirce Gancedo, Santiago
Coordinador representante de la SEAIC. Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Sanz Ortega, José
Coordinador representante de la SEICAP. Alergología Pediátrica. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia

Villa Asensi, José Ramón
Coordinador representante de la SENP. Neumología pediátrica. Hospital del Niño Jesús. Madrid

II. Redactores

Barranco Sanz, Pilar
Alergología. Hospital La Paz. Madrid

del Cuvillo Bernal, Alfonso
Otorrinolaringología. Hospital del Servicio Andaluz de Salud de Jerez. Cádiz

Delgado Romero, Julio
Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Entrenas Costa, Luis Manuel
Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Ginel Mendoza, Leovigildo
Medicina de familia. SEMERGEN. Centro de Salud Ciudad Jardín. Málaga

Giner Donaire, Jordi
Enfermería de SEPAR. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Korta Murua, Javier
Neumología pediátrica. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián

Llauger Rosselló, María Antonia
Medicina de familia, semFYC. Equip Atenció Primaria Encants (CAP Maragall). Barcelona

Lobo Álvarez, Miguel Ángel
Medicina de Familia, GRAP. EAP Gandhi. Madrid

Martín Pérez, Pedro Jesús
Medicina de familia. SEMERGEN. Centro de Salud Cruce de Arinaga. Agüimes (Gran Canaria)

Martínez Moragón, Eva
Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Moral Gil, Luis
Alergología Pediátrica. Hospital General Universitario de Alicante

Morán Rodríguez, Ana
Medicina de familia, GRAP. Dispositivo de Cuidados Críticos y Urgencias (DCCU) del Distrito de AP Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz

Mullol i Miret, Joaquim
Otorrinolaringología. Hospital Clinic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

Navarro Pulido, Ana María
Alergología. Hospital El Tomillar. Sevilla

Olaguíbel Rivera, José María
Alergología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Pérez de Llano, Luis
Neumología. Hospital Universitario Lucus Agusti. Lugo

Quintano Jiménez, José Antonio
Coordinador representante de la SEMERGEN. Medicina de familia. Centro de Salud Lucena I. Lucena. Córdoba

Rueda Esteban, Santiago
Neumología pediátrica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Torres Borrego, Javier
Alergología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Trigueros Carrero, Juan Antonio
Medicina general, SEMG. Centro de Salud de Menasalbas. Toledo

Uréndez Ruiz, Ana María
Enfermería del GRAP. Urgencias Atención Primaria 061 Baleares

Urrutia Landa, Isabel
Neumología. Hospital de Galdakao. Vizcaya

Valero Santiago, Antonio
Alergología. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

III. Revisores

Participantes en la revisión de las recomendaciones (Delphi)

SEAIC

Álvarez Puebla, María José
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Colás Sanz, Carlos
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Dávila González, Ignacio
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

Domínguez Ortega, Javier
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dordal Culla, Teresa
Hospital Municipal de Badalona. Badalona (Barcelona)

Iglesias Souto, Javier
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Muñoz Cano, Rosa María
Hospital Clinic. Barcelona

Parra Arrondo, Antonio
Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

Pérez Francés, Carmen
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Rodríguez Fernández, Fernando
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Rodríguez Rodríguez, Mercedes
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

Sánchez García, Silvia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Sastre Domínguez, Joaquín
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Vega Chicote, José María
Hospital Regional Universitario Málaga. Málaga

SEFAC

Cristiá Civit, Esther
Farmacia Comunitaria Dronda. Tarragona

Plaza Zamora, Javier
Farmacia Comunitaria Dres. Zamora Navarro. Mazarrón (Murcia)

Ruiz Maldonado, José Miguel
Farmacia Comunitaria Ruiz Maldonado. Lorca (Murcia)

SEFC

Calvo Rojas, Gonzalo
Hospital Clinic. Barcelona

Gómez-Outes, Antonio
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

SEICAP

Echeverría Zudaire, Luis
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

Garde Garde, Jesús
Hospital General Universitario de Elche. Elche (Alicante)

Ibero Iborra, Marcel
Hospital de Terrasa. Terrasa (Barcelona)

Martorell Aragonés, Antonio
Hospital General Universitario. Valencia

SEMERGEN

Aicart Bort, María Dolores
Centro de Salud de Rafalafena. Castellón

Gil Adrados, Ana Carmen
Centro de Salud La Solana. Talavera de la Reina (Toledo)

Hidalgo Requena, Antonio
Centro de Salud Lucena I. Lucena (Córdoba)

Prieto Romo, José Ignacio
Centro de Salud de Navalmoral de la Mata. Cáceres

Viejo Casas, Ana
Centro de Salud Bajo Pas. Renedo (Cantabria)

SEMES

Álvarez Rodríguez, Cesáreo
Servicio de Urgencias del Hospital de Verín. Orense

Franco Sorolla, José Miguel
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Piñera Salmerón, Pascual
Servicio de Urgencias Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

semFYC-GRAP

Cimas Hernando, Juan Enrique
Centro de Salud Contrueces-Vega. Gijón

Flor Escriche, Xavier
Centro de Salud Chafarinas. Barcelona

Martínez González, Agustín
Centro de Salud La Paz-Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

Mascarós Balaguer, Enrique
Centro de Salud Fuente de San Luis. Valencia

Ocaña Rodríguez, Daniel
Centro de Salud Norte. Algeciras (Cádiz)

SEMG

Bárcena Caamaño, Mario
Centro de Salud Valdefierro. Zaragoza

Sáez Martínez, Francisco José
Centro de Salud de Arganda del Rey. Arganda del Rey (Madrid)

Valero Pérez, José Miguel
Centro de Salud de Bétera. Valencia

Zamorano Tapia, Andrés
Centro de Salud de Villaluenga. Toledo

SENP

García Marcos, Luis
Hospital Virgen Arrixaca. Murcia

González Pérez-Yarza, Eduardo
Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Martínez Gimeno, Antonio
Hospital de Toledo. Toledo

Moreno Galdo, Antoni
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

SEORL

Armengot Carceller, Miguel
Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

López Cortijo Gómez de Salazar, Cristóbal
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Montserrat i Gili, Joan Ramon
Hospital Sant Pau. Barcelona

Morera Serna, Eduardo
Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Sarandeses García, Adolfo
Escuela Universitaria A Coruña. A Coruña

SEPAR

Álvarez Gutiérrez, Francisco
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Cisneros Serrano, Carolina
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

De Diego Damiá, Alfredo
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Ignacio García, José María
Hospital Serranía de Ronda. Ronda (Málaga)

García Río, Francisco
Hospital Universitario La Paz. Madrid

García-Cosío Piqueras, Borja
Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Martínez Rivera, Carlos
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Melero Moreno, Carlos
Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

Muñoz Gall, Xavier
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Perpiñá Tordera, Miguel
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Serrano Pariente, José
Hospital Comarcal D'Inca. Inca (Mallorca)

Soto Campos, Gregorio
Hospital Jerez de la Frontera. Cádiz

Torrego Fernández, Alfonso
Hospital Sant Pau. Barcelona

SEPEAP

De Arriba Méndez, Sonia
Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

Ortega Casanueva, Cristina
Hospital Quirón San José. Madrid

Pellegrini Belinchón, Francisco Javier
Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca

IV. Corresponsales GEMA

Argentina
Neffen, Hugo
Alergología. Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias. Santa Fe

Chile
Jiménez, Patricio
Representante de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias
Neumología. Clínica Santa María. Santiago de Chile

Colombia
Celis Preciado, Carlos Andrés
Representante de la Asociación Colombiana de Neumología
Neumología. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá

México
Salas Hernández, Jorge
Neumología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México

Paraguay
Arbo Oze de Morvil, Guillermo Adolfo
Representante de la Sociedad Paraguaya de Neumología
Neumología. Centro Médico La Costa. Asunción

Portugal
Ferreira, Jorge
Representante de la Sociedad Portuguesa de Neumología
Neumología. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

Lima, Ricardo
Representante de la Sociedad Portuguesa de Neumología
Neumología. Centro Hospital de Vila Nova de Gaia/Espinho. Nova de Gaia

Uruguay
Rodrigo, Gustavo
Representante de la Sociedad Uruguaya de Neumología y Cirugía del Tórax
Emergencias. Hospital Central de las FF.AA. Montevideo

Venezuela
Acuña, Agustín
Representante de la Asociación Latinoamericana del Tórax
Neumología. Hospital Universitario de Caracas. Caracas

Índice

Prólogo 17

Objetivo 19

Método 20

Búsqueda de la evidencia
Clasificación de la evidencia
Clasificación de las recomendaciones
Redacción y consenso del texto y de las recomendaciones

Listado de acrónimos 23

1. Introducción 27

1.1 Definición
1.2 Prevalencia
1.3 Factores de riesgo
1.4 Patogenia

2. Diagnóstico 37

2.1 Clínica
2.2 Fenotipos de asma
2.2.1 Adulto
2.2.2 Niño
2.3 Función pulmonar
2.3.1 Adulto
2.3.2 Niño
2.4 Estudio de la alergia
2.5 Clasificación del asma del adulto
2.5.1 Gravedad clínica
2.5.2 Control
2.6 Métodos de medición del control
2.7 Clasificación del asma infantil
2.7.1 Gravedad clínica
2.7.2 Control

3. Tratamiento 65

3.1 Objetivos
3.2 Tratamiento farmacológico
3.2.1 Escalones
3.2.2 Inhaladores y nebulizadores

3.3 Otros tratamientos
3.3.1 Control ambiental
3.3.2 Inmunoterapia con alérgenos
3.3.3 Vacunación antigripal y antineumocócica
3.4 Educación
3.4.1 Objetivos
3.4.2 Conocimientos y habilidades
3.4.3 Plan de acción
3.4.4 Adhesión terapéutica
3.4.5 Otros aspectos a considerar

4. Exacerbación asmática 91

4.1 Evaluación de la gravedad
4.2 Tratamiento
4.2.1 Exacerbación leve
4.2.2 Exacerbación moderada-grave
4.2.3 Fracaso del tratamiento
4.3 Criterios de hospitalización
4.4 Criterios de alta hospitalaria

5. Tratamiento del asma del niño 103

5.1 Tratamiento de mantenimiento
5.1.1 Fármacos
5.1.2 Tratamiento según el nivel de gravedad y grado de control
5.2 Evaluación y tratamiento de la exacerbación
5.2.1 Evaluación de la gravedad
5.2.2 Fármacos
5.2.3 Pautas terapéuticas

6. Rinitis y poliposis nasal 115

6.1 Definiciones
6.2 Clasificación
6.3 Epidemiología
6.4 Diagnóstico
6.5 Rinitis y asma
6.6 Tratamiento
6.7 Poliposis nasosinusal y asma

7. Solapamiento de asma y EPOC (ACO) 131

7.1 Concepto y definición
7.2 Epidemiología
7.3 Confirmación diagnóstica
7.4 Tratamiento

8. Asma grave no controlada 139

8.1 Conceptos y definiciones
8.2 Fenotipos del asma grave
8.2.1. Asma alérgica
8.2.2. Asma eosinofílica de inicio tardío
8.2.3. Asma asociada a obesidad
8.2.4. Asma neutrofílica de inicio tardío
8.3 Diagnóstico y evaluación
8.3.1 Confirmación del diagnóstico de asma
8.3.2 Identificación de factores externos
8.3.3 Establecimiento del fenotipo de asma grave
8.4 Tratamiento
8.4.1 Medidas generales
8.4.2 Tratamiento según fenotipos de asma grave
8.4.3 Otros tratamientos
8.5 Aspectos diferenciales del asma grave del niño
8.5.1 Definición
8.5.2 Evaluación inicial
8.5.3 Tratamiento

9. Circunstancias especiales 161

9.1 Asma y embarazo
9.1.1 Efectos del asma sobre el embarazo
9.1.2 Tratamiento del asma en el embarazo
9.2 Asma relacionada con el trabajo
9.2.1 Asma ocupacional
9.2.2 Asma exacerbada por el trabajo
9.3 Asma inducida por el ejercicio físico
9.4 Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico
9.4.1 Diagnóstico
9.4.2 Tratamiento
9.5 Disfunción de cuerdas vocales
9.6 Criterios de derivación al especialista

10. Plan de difusión e implementación. 177

Prólogo

Un vez más, tengo el privilegio y la satisfacción de presentar la actualización del año 2018 de la **G**uía **E**spañola para el **M**anejo del **A**sma (GEMA), la GEMA4.3. La GEMA es una guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre asma, que desde hace ya unos años es probablemente la guía de referencia mundial, en español, de la enfermedad. Está disponible, en diferentes formatos, en **www.gemasma.com**.

Como en pasadas ediciones, en ésta hemos seguido el mismo procedimiento para efectuar su actualización anual habitual, que básicamente ha consistido en la incorporación de nuevas y relevantes citas bibliográficas publicadas en 2017. Para ello, "nuestros" cuatro expertos en revisión de la literatura, que ya participaron en pasadas actualizaciones, los doctores Antonio José Aguilar (Pediatría), Astrid Crespo (Neumología), Javier Domínguez (Alergología) y Miguel Ángel Lobo (Atención Primaria), revisaron los artículos que sobre la enfermedad se publicaron en dicho periodo en las principales revistas indexadas de la literatura internacional. Esta revisión seleccionó las 40 citas más apropiadas para la actualización, con las que se editó el texto proGEMA4.3, disponible en **www.proyectosluzan5.com/progema/**. Esta selección bibliográfica, aunque no de forma exclusiva, fue la utilizada preferentemente por los miembros del Comité Ejecutivo GEMA para debatir y decidir las novedades de esta GEMA4.3. Otros cambios conceptuales, probablemente de mayor calado, actualmente en debate en foros especializados, precisan ser avalados por la siempre indispensable sólida evidencia para ser incorporados en un futuro, y probablemente deberán esperar a GEMA5.0.

Los principales cambios se pueden agrupar en las siguientes 7 grandes áreas:

1. *Función pulmonar:* papel de la medición de la hiperrespuesta bronquial en el establecimiento del control de riesgo futuro; recomendación de la ERS Task Force sobre las pruebas de broncoconstricción inespecífica de utilizar la PD_{20}.
2. *Alergia:* inclusión de una revisión sistemática sobre el mayor riesgo de desarrollo de asma en pacientes con rinitis previa; resultados del estudio FERIN de los costes económicos ocasionados por la rinitis en España; cita bibliográfica de un estudio que identificó que la sensibilización a diferentes alérgenos puede comportar también síntomas y/o enfermedades alérgicas respiratorias diferentes.
3. *Exacerbación asmática:* eficacia de la combinación de SABA + bromuro de ipratropio.
4. *Asma pediátrica:* eficacia de tiotropio en niños mayores de 6 años.
5. *Asma en el embarazo:* inclusión de un estudio que mostró que el aumento de peso en el primer trimestre del embarazo comporta un mayor riesgo de exacerbación.
6. *Tratamiento de mantenimiento:* cita sobre desescalado LABA/ICS; y revisión sistemática Cochrane sobre la eficacia de la adición de los ARLT a los ICS; cita del estudio Salford.
7. *Tratamiento del asma grave no controlada:* inclusión de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento con azitromicina, omalizumab (discontinuación), benralizumab, tezepelumab y fevipiprant.

Los lectores podrán identificar estos cambios porque en el texto se han editado en color azul, para una más rápida ubicación.

Otras novedades a destacar son la participación de un nuevo patrocinador, Menarini, así como la creación de un nuevo comité, el **Comité Adjunto GEMA.** La solicitud de incorporación de diferentes organismos y grupos a la guía nos llevó a ello. En la actualidad, está formado por un representante acreditado de cada uno de los siguientes colectivos: FEderación Nacional de Asociaciones de Enfermedades Respiratorias (FENAER), Fundación Humans, y Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA). El objetivo de este comité es aglutinar a otros colectivos, básicamente no asistenciales, pero que asesoren al Comité Ejecutivo GEMA en la mejor difusión de la guía.

En representación de los miembros del Comité Ejecutivo GEMA, la auténtica "cocina" de la guía, es para mí una gran satisfacción volver a cumplir un año más con esta autoimposición de actualizar la guía. A todos ellos, así como a los cuatro revisores-expertos y al personal de Luzán 5, quiero agradecerles su trabajo y facilidades, decisivas para culminar con éxito la presente GEMA4.3.

Dr. Vicente Plaza Moral
en representación del Comité Ejecutivo de GEMA

Objetivo

El principal objetivo de la presente guía es mejorar el control y calidad de vida de las personas con asma mediante el incremento de la formación técnica de los profesionales sanitarios que deben atenderles. En particular en los aspectos relacionados con la prevención y valoración diagnóstica-terapéutica de la enfermedad.

No obstante, la GEMA es una plataforma que aglutina una serie de acciones complementarias, todas diseñadas para alcanzar el objetivo antes descrito, entre las que sobresale el presente documento: una guía de práctica clínica basada en la evidencia. Posteriormente, otros documentos (GEMA de Bolsillo o miniGEMA, GEMA de Pacientes, GEMA Educadores, Indicadores de Calidad Asistencial del Asma, etc.) irán completando la "familia" de la GEMA.

Específicamente, el presente documento (guía de práctica clínica) y toda la estrategia que conforma la plataforma GEMA4.0, está dirigida a médicos de Atención Primaria, pediatras, neumólogos, alergólogos, pediatras neumólogos y pediatras alergólogos, otorrinolaringólogos, farmacólogos, farmacéuticos, Enfermería general y especializada en patología respiratoria, educadores, profesores, pacientes y familiares de pacientes.

Método

Búsqueda de la evidencia. Partiendo de la anterior edición de la GEMA[1], editada en 2009, y siguiendo las recomendaciones para la Actualización de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud[2], los miembros del Comité Ejecutivo realizaron una búsqueda sistemática, con evaluación y selección de las publicaciones aparecidas sobre asma desde 2009 hasta 2014 (Proyecto Pro-GEMA). Tras la revisión de las revistas de Neumología, Alergología, Pediatría, Atención Primaria, Medicina Interna y Otorrinolaringología de elevado factor de impacto, y su clasificación entre los dos primeros cuartiles de su especialidad, se seleccionó un total de **184** trabajos (resúmenes disponibles en http://www.progema-gemasma.com/foco.html) que se consideraron de interés para la actualización de la guía y que se proporcionaron a los redactores para su consideración. Además se les animó a efectuar sus propias búsquedas bibliográficas específicas para temas concretos. Para ello, se siguió el procedimiento habitualmente establecido en la elaboración de guías de práctica clínica[3]. Así mismo, se revisaron los listados de referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales[4,5] para identificar las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Estas guías se buscaron en bases de datos especializadas (*National Guideline Clearinghouse, National Library of Guidelines*) y en el metabuscador de literatura médica TRIP database. Se consultaron las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (*DARE* y *HTA database*) y *The Cochrane Library* para identificar revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías adicionales. La búsqueda se completó con una actualización de las revisiones sistemáticas a partir de su fecha de búsqueda y de los estudios relevantes en las principales bases de datos electrónicas de estudios originales (*MEDLINE*, *CENTRAL* y *EMBASE*).

Clasificación de la evidencia. Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la clasificación alfabética (tabla 0.1), que clasifica la calidad de la información en cuatro categorías (A, B, C, D) y que representan un gradiente de confianza en los resultados obtenidos en los estudios disponibles. La categoría A correspondería a una calidad alta y la D a una calidad muy baja. La confianza en los resultados, en el caso de la categoría A, es alta siendo improbable que estudios posteriores modifiquen los resultados disponibles. Por el contrario, en el caso de las categorías inferiores, C o D, la confianza será baja o muy baja, siendo muy probable que estudios posteriores modifiquen los resultados, o incluso la dirección del efecto. No obstante, se debe recordar que dicho sistema resulta muy útil para categorizar la evidencia de la eficacia terapéutica de fármacos u otras acciones terapéuticas, pero puede infravalorar otros. De ahí que las evidencias de los estudios que determinaron la idoneidad de algunas exploraciones diagnósticas se clasificaran con frecuencia con un nivel de evidencia C.

Teniendo en cuenta la reciente aparición de nuevos enfoques para clasificar la calidad de la evidencia basados en otros aspectos, además del diseño de los estudios[6,7], se utilizaron algunas características marco GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/), aunque éste no se aplicó de una forma completa.

Clasificación de las recomendaciones. Para clasificar la relevancia y consistencia de las recomendaciones clínicas, se siguió el mismo método empleado en la anterior edición de la GEMA[1], que las categorizaba en dos niveles: recomendaciones robustas (R1), que representan aquellas en las que el grupo elaborador de la guía confía que conlleven más beneficios que

Tabla 0.1. Clasificación de la calidad de la evidencia

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

RS = Revisiones sistemáticas; EAC = Estudios aleatorizados y controlados; MA = Metanálisis.

riesgos; y recomendaciones débiles (R2), aquellas en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conllevará más beneficios que riesgo. Para efectuar esta distribución en R1 o R2 se ponderó la calidad de la información (a partir de la clasificación mencionada), el balance entre los riesgos y los beneficios de las intervenciones, los costes (según literatura especializada disponible), así como los valores y preferencias de los pacientes (mediante la participación de miembros de la FENAER).

La categorización del nivel de recomendación se estableció mediante consenso, primero entre todos los redactores (ver más adelante método de trabajo seguido) y finalmente, con los revisores (mediante método Delphi), cuya opinión fue vinculante para la redacción final de todas las recomendaciones.

Redacción y consenso del texto y de las recomendaciones. El desarrollo del trabajo de redacción se basó en un sistema de consenso piramidal: de miniconsenso multidisciplinar temático por capítulo, a un gran consenso final entre todos los redactores y revisores. Tomando como base el documento elaborado en la anterior edición y las nuevas referencias bibliográficas sobre asma aparecidas desde 2009 hasta 2015, un grupo de redactores y coordinadores formado por expertos provenientes de las sociedades científicas participantes efectuaron una nueva redacción (incluidas la clasificación de la evidencia y de las recomendaciones) del fragmento del capítulo que se les asignó. Los redactores enviaron sus textos a cada uno de los coordinadores de cada capítulo, formado por los miembros del Comité Ejecutivo de la GEMA. Tras la unificación y revisión de los textos por el coordinador del capítulo, éste remitió el borrador del mismo a todos los redactores del capítulo, para efectuar el primer consenso parcial. Tras las modificaciones se fusionaron todos los capítulos en un solo documento, que a su vez fue de nuevo enviado a todos los redactores y coordinadores para su discusión telemática (y cuando se precisó, en grupos de trabajo, presencial) y aprobación. El documento resultante se remitió a expertos en metodología de guías de práctica clínica del INPECS (Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria), que efectuaron una revisión crítica de la metodología y redacción del

texto y recomendaciones. Tras dichas modificaciones y mejoras, finalmente, las recomendaciones fueron revisadas y consensuadas (mediante método Delphi) por un grupo de expertos en asma provenientes de las sociedades participantes. Las recomendaciones que no alcanzaron un determinado nivel de consenso fueron eliminadas del documento final.

Bibliografía

1. GEMA2009. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009). Arch Bronconeumol 2009; 45(Supl 2):1-35 y GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). J Investig Allergol Clin Immunol. Spain; 2010; 20(Suppl 1): 1-59. Disponible en www.gemasma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
2. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés dológico. de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.
4. BTS2012. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2007. http://www.sign.ac.uk/guidelines (Última visita el 30 de marzo de 2015).
5. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336(7650): 924-6.
7. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravitlles M, Martinez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guía de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013; 49(6): 261-7.

Listado de acrónimos

Aβ_2A	Agonista β_2-adrenérgico
ACO	Solapamiento de asma y EPOC
ACD	Asma de control difícil
ACQ	Cuestionario de control del asma
ACT	Test de control del asma
AET	Asma exacerbada por el trabajo
AGA	Agudización grave del asma
AGNC	Asma grave no controlada
AINE	Antinflamatorio no esteroideo
AO	Asma ocupacional
APM	Alto peso molecular
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ARLT	Antagonista de los receptores de los leucotrienos
ATS	American Thoracic Society
BC	Bronconstricción
BD	Broncodilatación
BPM	Bajo peso molecular
c/	Cada
C-ACT	Childhood asthma control test
CAN	Control del asma en niños
CD	Cúmulo (clúster) de diferenciación
CENS	Cirugía endoscópica nasosinusal
COX	Ciclooxigenasa
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
DCV	Disfunción de cuerdas vocales
DALY	Años de vida ajustados por discapacidad.
DLCO	Capacidad de difusión del monóxido de carbono
DMMA	Diámetro de la mediana de la masa aerodinámica
DPI	Inhalador de polvo seco
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EAC	Estudios aleatorizados y controlados
EC	Ensayo clínico
ECRHS	Estudio europeo de salud respiratoria
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica

ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
Eos	Eosinófilos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EREA	Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico
ERS	European Respiratory Society
EV	Vía endovenosa
EVA	Escala visual analógica
FDA	Food and Drug Administration
$FEF_{25-75\ \%}$	Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % de la FVC
FENAER	Federación Nacional de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias
FEV_1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FE_{NO}	Fracción de óxido nítrico exhalado
FVC	Capacidad vital forzada
GC	Glucocorticoide
GCI	Glucocorticoide inhalado
GCO	Glucocorticoide oral
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
GesEPOC	Guía Española de la EPOC
GINA	Global INitiative for Asthma
GM-GSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
GPC	Guía de práctica clínica
GRAP	Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria
h	Hora
HEPA	Recogedor de partículas de alta eficiencia (acrónimo del texto en inglés)
HRB	Hiperrespuesta bronquial
Ig	Inmunoglobulina
IgE	Inmunoglobulina E
IMC	Índice de masa corporal
IPA	Índice predictivo de asma
IL	Interleucina
INPECS	Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria (antiguo Centro Cochrane Iberoamericano)
IOS	Oscilometría forzada de impulsos
ISAAC	International study of asthma and allergy in childhood
Kg	Kilogramo
IT	Inmunoterapia

IU	Unidades internacionales
L-ASL	Acetil salicilato de lisina
LABA	Agonista β_2-adrenérgico de acción larga
LAMA	Agonista muscarínico de acción larga
L/min	Litros minuto
LT	Linfocito T
LTH	Linfocito T helper
LTNK	Linfocito T natural killer
LTP	Proteína transportadora de lípidos
MA	Metanálisis
MART	Estrategia terapéutica de mantenimiento y de alivio
mg	Miligramo
ml	Mililitro
µg	Microgramo
µl	Microlitro
mm Hg	Milímetros de mercurio
n	Población muestral
NARES	Rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia
NEB	Nebulizado
NNT	Número necesario de casos a tratar
O2	Oxígeno
OR	Razón de oportunidades, del inglés Odds ratio
ORL	Otorrinolaringología
PaO_2	Presión arterial de oxígeno
$PaCO_2$	Presión arterial de anhídrido carbónico
PBD	Prueba broncodilatadora
PBE	Provocación bronquial específica
PEF	Flujo espiratorio máximo
PM	Prueba de metacolina
pMDI	Inhalador presurizado de dosis medida
PN	Poliposis nasal
PPB	Partículas por billón
PPBE	Prueba de provocación bronquial específica
PS	Polisinusitis
RA	Rinitis alérgica

RADS	Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas
RAST	Prueba de radioalergoabsorbencia
Rint	Medida de las resistencias por oclusión
RR	Riesgo relativo
RS	Rinosinusitis
RSC	Rinosinusitis crónica
RSS	Revisiones sistemáticas
RU	Reino Unido
SABA	Agonista β_2-adrenérgico de acción corta
SAHS	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
SaO_2	Saturación de oxihemoglobina (porcentaje)
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
SEFAC	Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria
SEFC	Sociedad Española de Farmacología Clínica
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEICAP	Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
semFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEORL	Sociedad Española de Otorrinolaringología
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SEPEAP	Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
SMI	Inhalador de vapor fino
TAI	Test de adhesión a los inhaladores
TC	Tomografía computarizada
Th2	Linfocito T cooperador *(helper)* 2
TLC	Capacidad pulmonar total
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VO	Vía oral
WAO	Organización Mundial de Alergia
x'	Por minuto

1. Introducción

1.1 Definición

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

1.2 Prevalencia

Varía ostensiblemente en el mundo, oscilando entre el 2 % de Tartu (Estonia) y el 11,9 % en Melbourne (Australia). Así mismo, la prevalencia de sibilancias (en los últimos 12 meses) varía entre el 4,1 % en Mumbai (India) y el 32 % en Dublín (Irlanda)[1,2]. C

El Estudio Europeo de Salud Respiratoria en nuestro país constató unas tasas de 4,7 % en Albacete, 3,5 % en Barcelona, 1,1 % en Galdakano, 1 % en Huelva y 1,7 % en Oviedo[3]. En España ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el desarrollo industrial[4]. Esta circunstancia se pone de manifiesto en varios estudios transversales con atención especial a agentes contaminantes y utilización de cuestionarios ambientales que revelaron importantes diferencias en prevalencia según la distribución geográfica[5,6]. En Castellón se observó una incidencia de 8,2 casos por 1.000 personas/año[7] y en Huelva de 15,6 casos por 1.000 personas/año[8], aunque ambos trabajos diferían sustancialmente en cuestiones como la edad, la definición de caso o los riesgos derivados de las diferentes pérdidas en el periodo de seguimiento[3] (tabla 1.1). En otro estudio diseñado para determinar la prevalencia y su relación con las infecciones respiratorias de vías bajas consideradas como factor de riesgo, se encontraron prevalencias de asma a los 6 años de edad del 9,3 % y del 16,6 % para sibilancias persistentes[9]. C

Tabla 1.1. Prevalencia de asma en España

AUTOR	ÁMBITO	AÑO	PREVALENCIA	COMENTARIOS
Bercedo[11]	Cantabria	2004	16,7 %	
García Marcos[7]	Castellón	2004	8,2 %	
Pereira[8]	Huelva	2008	1,5 %	
Puig[9]	Barcelona	2010	9,3 %/16,6 %	6 años/sibilancia persistentes
López[10]	Galicia	2011	13,6 %/12,2 %	6-7 años/13-14 años

Por último, en otro estudio realizado en niños de 6 a 7 años y adolescentes de 13 a 14 años en Galicia[10], realizado según la metodología del International Study of Asthma and Allergies in Chilhood (ISAAC), se encontraron distintas prevalencias en relación a sibilancias frecuentes desde el 11,4 % en Santiago de Compostela al 15,7 % en Vigo, en el caso de los de menor edad, y del 8,8 % en Orense hasta el 18,8 % en Vigo en el de los de mayor edad. En cuanto a género se observó una mayor prevalencia en varones de 6-7 años. La prevalencia global estimada para Galicia fue del 13,6 % en niños y del 12,2 % en adolescentes, con una mayor proporción en ciudades de la costa que en el interior. En estudios previos se habían encontrado cifras del 16,7 % en el caso de Cantabria[11]. **C**

En resumen, utilizando la metodología ISAAC, la media de la prevalencia de asma infantil en España es del 10 %, similar a la de la Unión Europea, siendo mayor en las zonas costeras[6,7]. Las diferencias de prevalencia han sido explicadas por diversos autores en relación con factores genéticos, proporción de población inmigrante, factores medioambientales, organizativos y asistenciales de los distintos Servicios Autonómicos de Salud. **C** **D**

El estudio GBD 2015 (Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors) proporciona actualizaciones anuales epidemiológicas de más de 300 enfermedades y lesiones, en 188 países desde 1990 hasta 2015. En el mismo, se observó que el asma fue la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en todo el mundo en 2015, con el doble de casos respecto a la EPOC. El número de muertes por EPOC fue ocho veces superior a las del asma. En 2015, 400.000 personas murieron en el mundo por asma; una disminución del 26,7 % (-7,2 a 43,7) respecto a 1990. Sin embargo, su prevalencia aumentó en un 12,6 % (9,0 a 16,4). La EPOC causó un 2,6 % de los DALY (años de vida ajustados por discapacidad) globales y el asma un 1,1 %[12]. **B**

1.3 Factores de riesgo

Deben distinguirse los factores de riesgo para el desarrollo de asma de los factores desencadenantes de síntomas de asma. Los factores de riesgo de desarrollo de asma son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad asmática;

en cambio, los factores desencadenantes de síntomas de asma son aquellos cuya exposición origina la aparición de síntomas en pacientes con asma, pudiendo llegar a causar una exacerbación asmática.

Respecto de los primeros, la tabla 1.2 muestra los factores de riesgo para el desarrollo de asma más estudiados o con mayor grado de asociación. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y pueden actuar en diversas edades del paciente.

En cuanto a los factores desencadenantes de síntomas, su importancia estriba en que las medidas para evitarlos son fundamentales en el tratamiento de la enfermedad asmática. La tabla 1.3, recoge los factores más frecuentes.

Curiosamente, se ha observado que algunos factores ambientales que son reconocidos desencadenantes de síntomas de asma se comportan como factores protectores para el desarrollo de la enfermedad cuando la exposición a los mismos se produce en la infancia.

Los factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de asma, modular la respuesta individual a otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad o influir sobre la acción de otros desencadenantes.

1.4 Patogenia

Aunque el espectro clínico del asma es muy variable, la presencia de **inflamación** de la vía respiratoria es una característica patológica común, que está presente aun cuando los síntomas sean episódicos y afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente[37]. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural Killer y linfocitos T *helper* tipo 2, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad (tabla 1.4)[38]. Las células estructurales de la vía respiratoria también producen mediadores inflamatorios que facilitan la persistencia de la inflamación por varios mecanismos (tabla 1.5). Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas (tabla 1.6).

C

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como **remodelación** de las vías respiratorias que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar[39]. Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pue-

C

Tabla 1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de asma

FACTORES DE RIESGO	CATEGORÍA DE LA EVIDENCIA	ASOCIACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
FACTORES DEL HUESPED				
Atopia	B-C	OR 3,5 (2,3-5,3)	b	Arbes 2007[13]
Menarquia precoz	B-C	OR 2,79 (1,06-7,34)	b	Macsali 2011[14]
	B-C	OR 2,34 (1,19-4,59)	b	Al-Sahab 2011[15]
Obesidad	B-C	OR 0,9 (0,7-1,1)**13**	b	Sin 2002[16]
Hiperrespuesta bronquial	B-C	OR 4.2 (1.92-9.23)	b	Carey 1996[17]
Rinitis	B-C	OR 3.21 (2.21-4.71)	b	Guerra 2002[18]
	B-C	OR 4,16 (3,57-4,86)	b	Burgess 2007[19]
	B-C	RR 3,53 (2,11-5,91)	b	Shaaban 2008[20]
Rinosinusitis crónica	B-C	OR 3,48 (3,20-3,76)	b	Jarvis 2012[21]
FACTORES PERINATALES				
Prematuridad	A-B	OR 2,81 (2,52-3,12)**1**	a	Been 2014[22]
	A-B	OR 1,37 (1,17-1,62)**2**	a	Been 2014[22]
Ictericia neonatal	B-C	OR 1,64 (1,36-1,98)	b	Ku 2012[23]
Lactancia	B-C	OR 0,88 (0,82-0,95)**12**	b	Silvers 2012[24]
	A-B	OR 0,70 (0,60-0,81)**12**	a	Gdalevich 2001[25]
Cesárea	B-C	HR 1,52 (1,42-1,62)	b	Tollanes 2008[26]
Tabaco en gestación	B-C	OR 1,72 (1,11-2,67)	b	Strachan 1996[27]
	B-C	RR 8,8 (3,2-24)	b	Gilliland 2006[28]
	B-C	OR 1,87 (1,25-2,81)	b	Ehrlich 1996[29]
	B-C	OR 1,65 (1,18-2,31)	b	Neuman 2012[30]
FACTORES AMBIENTALES				
Aeroalérgenos	B-C	OR 0,68 (0,49-0,95)**7, 12**	b	Kerkhof 2009[31]
Alérgenos laborales	B-C	RR 2,2 (1,3-4,0)	b	Kogevinas 2007[32]
Infecciones respiratorias	B-C	OR 0,52 (0,29-0,92)**9, 12**	b	Illi 2001[33]
Tabaquismo	B-C	RR 3,9 (1,7-8,5)	b	Gilliland 2006[28]
	B-C	OR 2,98 (1,81-4,92)	c	Polosa 2008[34]
FÁRMACOS				
Antibióticos	B	OR 1,12 (0,88-1,42)**10, 13**	a	Marra 2006[35]
	A	OR 2,82 (2,07-3,85)**11**	a	Marra 2006[35]
	B-C	OR 1,75 (1,40-2,17)	b	Hoskin-Parr 2013[36]

CATEGORÍA DE LA EVIDENCIA: la tabla 2.1 recoge la categorización de la evidencia. **ASOCIACIÓN:** se indican los odds ratios (OR) con su intervalo de confianza del 95 % entre paréntesis. 1 Muy prematuros, 2 Moderadamente prematuros, 3 ingesta de vitamina E, 4 Ingesta de zinc, 5 Dieta mediterránea, 6 Exposición a perro, 7 Exposición a gato, 8 Vivir en granja, 9 Infección viral no respiratoria, 10 Estudios prospectivos, 11 Estudios retrospectivos, 12 Factor protector, 13 No asociación. **TIPOS DE ESTUDIOS:** a: metanálisis - revisión sistemática, b: estudio epidemiológico prospectivo grande, c: estudio epidemiológico retrospectivo grande.

Tabla 1.3. Factores desencadenantes de asma

FACTORES AMBIENTALES	ATMOSFÉRICOS	POLUCIÓN	- SO_2 - NO_2 - Ozono - CO
		VEGETALES	- Partículas en suspensión - Polen de gramíneas - Polen de árboles - Polen de malezas
	DOMÉSTICOS	- Ácaros del polvo - Epitelio de gato	- Epitelio de perro - Cucaracha
	AGENTES INFECCIOSOS	HONGOS	- *Alternaria alternata* - *Cladosporium herbarum* - *Penicillium* - *Aspergillus fumigatus*
		VIRUS Y BACTERIAS	- Rinovirus - Otros virus respiratorios
FACTORES LABORALES	SUSTANCIAS DE BAJO PESO MOLECULAR	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Fármacos Anhídridos Diisocianatos Maderas Metales Otros	Industria farmacéutica Industria del plástico Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes Aserraderos, carpinterías, ebanisterías Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE ALTO PESO MOLECULAR	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas Alimentos Enzimas vegetales Gomas vegetales Hongos y esporas Enzimas animales	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industrias del cacao, café y té, industria textil Industria alimentaria Industria alimentaria, industria farmacéutica Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios Panaderías, granjas, agricultores Molinos, fabricación de carmín	
FACTORES SISTÉMICOS	FÁRMACOS	- Antibióticos Sensibilizantes - Ácido acetilsalicílico	- β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos - AINE
	ALIMENTOS	- Leche de vaca - Huevo - Frutos secos	- Cereales - Pescados - Mariscos
		- Alimentos con sulfitos	Frutos secos, vino, zumos de limón, lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc
		- Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)	
	OTROS	- Veneno de himenópteros	*Apis melífera* (abeja) *Vespula spp* (avispa) *Polistes dominulus* (avispa)

Tabla 1.4. Células inflamatorias implicadas en el asma

Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citoquinas específicas, incluidas IL 4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados[41].
Mastocitos: están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2[42]. Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.
Eosinófilos: están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria[43].
Neutrófilos: están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y en asmáticos fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo[44].
Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de Linfocitos Th2[45].
Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave[46].

Tabla 1.5. Células y elementos estructurales de la vía aérea implicadas en el asma

Epitelio bronquial: está dañado, con pérdida de células ciliadas y secretoras. Las células epiteliales son sensibles a los cambios de su microambiente, expresan múltiples proteínas inflamatorias y liberan citoquinas, quimiocinas y mediadores lipídicos en respuesta a modificaciones físicas. También pueden estimular su producción agentes contaminantes e infecciones víricas. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial puede ser anormal, promoviendo la obstrucción bronquial que acompaña al asma[47].
Musculatura lisa bronquial: sus células muestran un aumento de proliferación (hiperplasia) y crecimiento (hipertrofia) expresando mediadores pro-inflamatorios, similares a los de las células epiteliales[48].
Células endoteliales: participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea, mediante la expresión de moléculas de adhesión.
Fibroblastos y miofibroblastos: estimulados por mediadores inflamatorios y de crecimiento, producen componentes del tejido conectivo, como colágeno y proteoglicanos, que están implicados en la remodelación de la vía aérea.
Nervios colinérgicos de la vía aérea: se pueden activar por reflejos nerviosos y causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden provocar síntomas como la tos y la opresión torácica, y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.

den conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible[39]. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio[40].

La **obstrucción bronquial** es el final común al que conducen los cambios fisiopatológicos en el asma y el origen de la mayoría de los síntomas asmáticos. Sin embargo,

Tabla 1.6. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma

Quimiocinas. Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
Cisteinileucotrienos. Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
Citoquinas. Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad[38]. Las más relevantes: • IL-1β y TNFα: amplifican la respuesta inflamatoria. • GM-GSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea. • Citoquinas derivadas de células Th2, que incluyen: - IL-4: Importante para la diferenciación de célulasTh2 y la síntesis de IgE. - IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos - IL-13: importante para la síntesis de la IgE.
Histamina. Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.
Óxido Nítrico: Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.
Prostaglandina D2: Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

GM-GSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: Factor de Necrosis tumoral.

Tabla 1.7. Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma

Contracción del músculo liso bronquial: ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor y es el mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias. Es en gran parte reversible con medicamentos broncodilatadores.
Edema de la vía aérea: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.
Hipersecreción de moco: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir oclusión de la luz de las vías respiratorias.
Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos bajo la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con aumento de la permeabilidad.

la limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. Se han descrito diversos factores que contribuyen a la aparición de la obstrucción (tabla 1.7).

Diversos agentes desencadenantes pueden ocasionar, por diferentes mecanismos, estrechamiento intenso de la vía respiratoria, produciendo los síntomas característicos de la exacerbación asmática. Los episodios más graves ocurren generalmente en relación con infecciones víricas de la vía respiratoria superior (fundamentalmente por rinovirus y virus respiratorio sincitial) o por exposición alergénica[49]. También

pueden producir exacerbaciones asmáticas los fármacos antinflamatorios no esteroideos (AINE), el ejercicio, aire frío o ciertos irritantes inespecíficos. La intensidad de la respuesta a estos estímulos se relaciona con la inflamación subyacente.

C

La **hiperrrespuesta bronquial** (HRB) es otra característica de la fisiopatología del asma, ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma. Conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. La HRB está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias y es reversible parcialmente con el tratamiento. Se han implicado diversos mecanismos en su aparición (tabla 1.8). El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de la inflamación[50]. El tratamiento antinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina totalmente[51].

La **variabilidad** es otra característica del asma, definida por la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos, y que puede determinarse con la medida diaria del flujo espiratorio máximo.

C

Tabla 1.8. Mecanismos de hiperrespuesta bronquial

Contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria. Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.
Desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria. Como resultado de los cambios inflamatorios en la pared de las vías respiratorias que pueden conducir a su estrechamiento, y a una pérdida del nivel máximo de contracción que puede encontrarse en las vías respiratorias sanas cuando se inhala una sustancia broncoconstrictora.
Engrosamiento de la pared de la vía respiratoria. El edema y los cambios estructurales amplifican el estrechamiento de la pared bronquial debido a la contracción de la musculatura de las vías respiratorias[39].
Nervios sensoriales sensibilizados. Pueden aumentar su sensibilidad por la inflamación, produciendo una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales[52].

Bibliografía

1. ECRHHS 1996. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir. 1996; 9: 687-95.
2. ECRHHS 2002. The European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J 2002; 20: 1071-9.
3. Grupo Español del Estudio Europeo en 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.
4. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren M, Martínez J, et al. Cambios en la prevalencia del asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 2007; 43: 425-30.
5. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal I, Busquets-Monge R, Suarez-Varela I, Miner M, el al. Contaminación del aire y signtomas recientes de asma, rinitis alérgica y eczema atópico en escolares de 6 a 7 años. Arch Bronconeumol. 2009; 43: 224-9.

6. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles.International Study oz Asthma and Allergies in Chilhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 659-66.
7. García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004; 59: 1301-7.
8. Pereira A, Sánchez JL, Maldonado JA, Sánchez I, Gil FL, García D. Incidencia de asma en 2 etapas de la vida: niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 464-70.
9. Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-Algar O, Sunyer J, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 514-21.
10. López-Silvarrey-Varela A, Pértega-Díaz S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Lastres JM, San-José-González MA, Sampedro-Campos M, et al. Prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Galicia (España) y sus variaciones geográficas. Arch Bronconeumol. 2011; 47(6): 274-82.
11. Bercedo A, Redondo C, Lastra I, Gómez M, Mora E, Pacheco M, et al. Prevalencia de asma bronqual, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. Bol Pediatr. 2004; 44: 9-19.
12. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017; 5(9): 691-706.
13. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1139-45.
14. Macsali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 8-14.
15. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Ardern CI, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. Am J Epidemiol. 2011; 173: 64-70.
16. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. Arch Intern Med. 2002; 162: 1477-81.
17. Carey VJ, Weiss ST, Tager IB, Leeder SR, Speizer FE. Airways responsiveness, wheeze onset, and recurrent asthma episodes in Young adolescents. The East Boston Childhood Respiratory Disease Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 356-61.
18. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 419-25.
19. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 863-9.
20. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet. 2008; 372: 1049-57.
21. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. Allergy. 2012; 67: 91-8
22. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and metaanalysis. January 28, 2014. PLoS Med. 2014; 11: e1001596.
23. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23: 623-8.
24. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. J Pediatr. 2012; 160: 991-6.
25. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr. 2001; 139: 261-6.

26. ollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population based cohort study. J Pediatr. 2008; 153: 112-6.
27. 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.
28. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 1094-100.
29. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 681-8.
30. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al.; ENRIECO Consortium. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:1037-43.
31. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, et al. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. Allergy. 2009; 64: 1202-8.
32. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet. 2007; 370: 336-41.
33. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al.; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ. 2001; 322: 390-5.
34. Polosa R. An overview of chronic severe asthma. Intern Med J. 2008; 38: 190-8.
35. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2006; 129: 610-8.
36. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 762-71.
37. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. Ann Intern Med. 2010; 152: 232-7.
38. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. Immunol Rev. 2011; 242: 31-50.
39. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 451-62.
40. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Engl J Med. 2011; 364: 2006-15.
41. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. Nat Rev Immunol. 2010; 10: 838-48.
42. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med. 2012; 18: 693-704.
43. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol. 2013; 13: 9-22.
44. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2007; 7: 464-8.
45. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. Lancet. 2010; 376: 835-43.
46. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. J Leukoc Biol. 2012; 91: 557-69.
47. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. Nat Med. 2012; 18: 684-92.
48. Koziol-White CJ, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle and mmunomodulation in acute exacerbationsof air way disease. Immunol Rev. 2011; 242: 178-85.
49. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 1178-87.
50. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest. 2003; 123: 411S-6S.
51. West AR, Syyong HT, Siddiqui S, Pascoe CD, Murphy TM, Maarsingh H, et al. Airway contractility and remodeling: links to asthma symptoms. Pulm Pharmacol Ther. 2013; 26: 3-12.
52. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ. 2000; 320: 1368-73.

2. Diagnóstico

2.1 Clínica

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico)[1], disnea (o dificultad respiratoria), tos y opresión torácica (síntomas guía). Éstos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes a considerar[2,3]. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma[4], de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias. C

En la anamnesis del paciente se deben considerar además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinitis alérgica o eczema y la historia familiar de asma o atopia[3], que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma. La tabla 2.1 recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma[5,6]. C

Tabla 2.1. Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma[5,6]

¿Ha tenido alguna vez "pitos" en el pecho?
¿Ha tenido tos sobre todo por las noches?
¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?
¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar después de hacer ejercicio físico moderado o intenso?
¿Ha padecido resfriados que le duran más de 10 días o le "bajan al pecho"?
¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian estos síntomas?
¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

En la exploración física, lo más característico son las sibilancias en la auscultación y, en ocasiones, obstrucción nasal en la rinoscopia anterior y dermatitis o eczema. Sin embargo, una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma.

Ante la sospecha de asma, se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades, en particular con la EPOC, como se recoge en la tabla 2.2.

Tabla 2.2. Diagnóstico diferencial del asma[7,8]

	ASMA	EPOC
Edad inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Siempre
Presencia de atopia	Frecuente	Infrecuente
Antecedentes familiares	Frecuentes	No valorable
Variabilidad síntomas	Sí	No
Reversibilidad obstrucción	Significativa	Suele ser menos significativa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena, casi siempre	Indeterminada o variable
	Otras patologías posibles	**Síntomas característicos**
Edad entre 15 y 40 años	• Disfunción de cuerdas vocales • Hiperventilación • Cuerpo extraño inhalado • Fibrosis quística • Bronquiectasias • Enfermedad cardiaca congénita • Tromboembolismo pulmonar	• Disnea, estridor inspiratorio • Desvanecimiento, parestesias • Síntomas de aparición brusca • Tos y moco excesivos • Infecciones recurrentes • Soplos cardiacos • Disnea de instauración brusca, dolor torácico
Edad mayor de 40 años	• Disfunción de cuerdas vocales • Hiperventilación • Bronquiectasias • Enfermedad del parénquima pulmonar • Insuficiencia cardiaca • Tromboembolismo pulmonar	• Disnea, estridor inspiratorio • Desvanecimiento, parestesias • Infecciones recurrentes • Disnea de esfuerzo, tos no productiva • Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos • Disnea de instauración brusca, dolor torácico

2.2 Fenotipos de asma

2.2.1 Adulto

El asma es un síndrome heterogéneo que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Múltiples estudios han caracterizado diversos fenotipos de la enfermedad en determinados grupos de pacientes de características demográficas, clínicas o fisiopatológicas reconocibles[4,9-11]. Sin embargo, aunque en pacientes con asma grave no controlada (ver capítulo 8), dicha clasificación puede resultar de ayuda al orientar tratamientos específicos, por el momento no existen pruebas robustas para recomendar una clasificación de la enfermedad basada en fenotipos del asma en general, y en el que se controla con el tratamiento habitual, en particular.

D

Los fenotipos de asma se pueden agrupar en tres grandes bloques (no excluyentes entre sí): clínicos o fisiológicos, relacionados con desencadenantes e inflamatorios (tabla 2.3).

2.2.2 Niño

En la primera infancia (primeros años de vida), el diagnóstico de asma puede ser difícil de establecer. Por ello, en dicho periodo, los estudios y las guías se apoyan en la presencia de sibilancias *(wheezing),* término que suele emplearse como sucedáneo del asma que resulta controvertido diagnosticar, principalmente por la dificultad para practicar pruebas de función pulmonar[12].

D

Tabla 2.3. Fenotipos asmáticos[9]

Clínicos o fisiológicos	• **Asma grave.** • **Asma con exacerbaciones graves.** • **Asma refractaria al tratamiento,** sobre todo en pacientes sin alergia y asma corticodependiente. • **Asma de inicio precoz,** en menores de 12 años, que suele ser alérgica. • **Asma de inicio tardío,** sobre todo mujeres, se inicia en la edad adulta y suelen cursar sin alergia. • **Asma con limitación fija al flujo aéreo,** por remodelación bronquial; por síndrome de solapamiento asma y EPOC. • **Asma y obesidad,** con síntomas más graves.
Relacionados con desencadenantes	• **Asma alérgica,** por alérgenos ambientales u ocupacionales. • **Asma inducida por antinflamatorios no esteroideos (AINE).** • **Asma inducida por menstruación.** • **Asma inducida por ejercicio.**
Inflamatorios	• **Asma eosinofílica,** suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados, en general. • **Asma neutrofílica,** suele darse en pacientes con enfermedad grave, y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados. • **Asma paucigranulocítica.**

La primera descripción de fenotipos del asma infantil proviene del estudio de Tucson (tabla 2.4)[13]. Desde entonces, diversos trabajos clínicos prospectivos (cohortes seguidas desde el nacimiento)[14,15] o bioestadísticos complejos (agrupamiento de poblaciones sin hipótesis previa)[16] han identificado diferentes fenotipos de asma infantil. Sin embargo, se precisan más estudios para determinar su utilidad clínica[14,17]. C D

Basándose en los hallazgos de estos trabajos, se han desarrollado algunas herramientas para la predicción en la infancia del riesgo futuro de asma, pero pocas han sido validadas. El más conocido es el Índice Predictivo de Asma (tabla 2.5), desarrollado en los niños del estudio de la cohorte de Tucson[18]. Sin embargo, estos sistemas basados en puntuaciones obtenidas en función de la presencia de determinados factores tienen unos valores predictivos modestos y carecen de la precisión suficiente para hacer pronósticos fiables[19]. C

Tabla 2.4. Fenotipos clásicos de niños con sibilancias del estudio de Tucson, basados en su evolución a largo plazo[13]

1. Sibilancias precoces transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes (no atópicas)

- Comienzan generalmente antes del primero año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.

Tabla 2.5. Índice Predictivo de Asma[18]

Condición previa
• Lactantes con 3 o más episodios de sibilancias al año durante los primeros 3 años de vida que cumplen un criterio mayor o 2 criterios menores.
Criterios mayores
• Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres • Diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad)
Criterios menores
• Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años de edad) • Sibilancias no asociadas a resfriados • Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4 %
Valores predictivos para el diagnóstico de asma en algún momento entre los 6-13 años de edad
• Valor predictivo positivo del 77 % • Valor predictivo negativo del 68 %

2.3 Función pulmonar

El diagnóstico de asma se establece cuando en un paciente con síntomas de sospecha de la enfermedad, una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría) demuestra de forma objetiva una alteración compatible (habitualmente una obstrucción variable de los flujos espiratorios).

D

2.3.1 Adulto

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

C

La **espirometría** es la prueba diagnóstica de primera elección, tal como recoge el algoritmo del proceso diagnóstico propuesto (figura 2.1). Los principales parámetros a determinar son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1). Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente. La obstrucción se define como un cociente FEV_1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7[20]. No obstante, este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada[20]. Un FEV_1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones[21]. Por otra parte, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo.

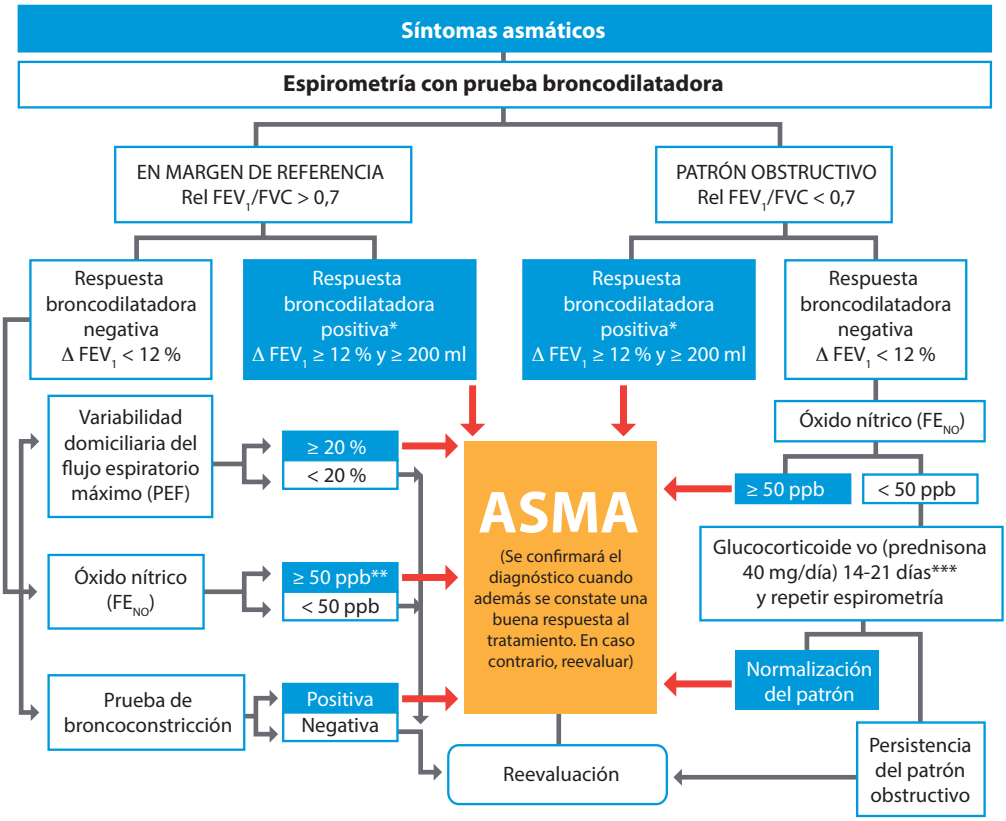

Figura 2.1. Algoritmo diagnóstico de asma

*En niños un incremento del 12 % es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea < de 200 ml. **En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica. ***Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500 - 2.000 µg de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Para la **prueba de broncodilatación**, se recomienda administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente de terbutalina, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera respuesta positiva (o broncodilatación significativa) un aumento del FEV_1 ⩾ 12 % y ⩾ 200 ml respecto al valor basal (tabla 2.6)[20]. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) > 60 l/min o >20 %[22]. La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV_1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 µg/día de fluticasona o equivalente)[23]. Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

C

La **variabilidad, o fluctuación excesiva de la función pulmonar** a lo largo del tiempo, resulta esencial para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad dia-

Tabla 2.6. Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma

Reversibilidad	FEV_1 *post-Bd* – FEV_1 *pre-Bd* ⩾ **200 ml** y $\frac{FEV_1 \text{ post-Bd} - FEV_1 \text{ pre-Bd}}{FEV_1 \text{ pre-Bd}} \times 100 \geqslant$ **12 %**
Variabilidad diaria	$\frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$ Variabilidad ⩾ 20 % en ⩾ 3 días de una semana, en un registro de 2 semanas

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; Bd: broncodilatación.

ria más recomendable es la amplitud del PEF con respecto a la media promediada durante un mínimo de 1-2 semanas y registrado antes de la medicación (tabla 2.6)[24]. Una variabilidad del PEF mayor del 20 % resulta diagnóstica de asma[25]. **C**

La identificación de una respuesta excesiva a un broncoconstrictor **(hiperrespuesta bronquial)** puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica[26]. Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides[27]. Además, el manitol ofrece la ventaja de poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco[28]. **C**

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, recomendándose actualmente basar el resultado en la dosis acumulada de metacolina que reduzca el FEV_1 en un 20 % (PD20)[29,30]. La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una limitada especificidad[31], por lo que resulta más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma. La hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades como la rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardiaca. **C**

La prueba de manitol se considera positiva cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV_1 respecto al valor basal (PD_{15}) o cuando aparece una disminución incremental del FEV_1 ⩾ 10 % entre dos dosis consecutivas[30]. Esta prueba es más útil para confirmar el diagnóstico de asma (sobre todo en asma de esfuerzo), ya que su especificidad es superior al 95 %, si bien su sensibilidad es del 60 %. **C**

La **fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})** mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado[32] y el punto de corte se ha establecido en 50 ppb en adultos[33,34]. **B**

Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados[35], especialmente si se asocia a un FEV_1 reducido[36]. Sin embargo, un valor normal de FE_{NO} no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas[37]. B

2.3.2 Niño

La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para el diagnóstico del asma es menor que en el adulto, ya que la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderadas o graves, tienen un FEV_1 dentro de los valores de referencia[38,39]. Pueden contribuir al diagnóstico aunque su normalidad no lo excluye. No discriminan suficientemente el nivel de gravedad[40]. C

Valoración de la función respiratoria en niños capaces de realizar una maniobra esfuerzo-dependiente: a partir de 5-6 años, el diagnóstico funcional del asma en el niño es similar al del adulto. En el niño la relación FEV_1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV_1[27,41]. La obstrucción en niños se define como un cociente de FEV_1/FVC < 80-85 %. C

Se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV_1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12 %, aunque es posible que un incremento del 8 % sobre el valor basal pueda definir mejor la respuesta broncodilatadora en niños, o del 9 % en relación al teórico[42,43]. C

Los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la inspección visual de la calidad de la maniobra realizada por un experto confirme su validez[44]. También son aceptables criterios más laxos de reproducibilidad: 100 ml o el 10 % del FEV_1[45]. C

El valor del $FEF_{25-75\,\%}$, no aporta información adicional relevante y no contribuye por tanto, a la toma de decisiones clínicas[46]. C

Recientemente se han publicado valores de referencia internacionales, "All ages equations" que son adecuados para todas las edades.

Cuando hay dudas diagnósticas, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio son de especial interés en el niño, ésta última por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja[47].

Función respiratoria en niños pequeños (preescolares): con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías forzadas fiables en niños a partir de 3 o más años. Es imprescindible utilizar la metodología y los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor[48,49]. En ocasiones el tiempo espiratorio en estos niños puede ser menor de 1 segundo, por lo que el valor más útil sería el D

$FEV_{0,5}$ y no el FEV_1[50]. En relación a la prueba broncodilatadora a esta edad, está por determinar el punto de corte, tanto para el FEV_1 como para el $FEV_{0,5}$ o el $FEV_{0,75}$[51].

D

Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría forzada de impulsos (IOS)[52], la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía. Cualquiera de las técnicas ha de ajustarse a la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar[50]. En el niño menor de 2 años, la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal.

Para poder realizar pruebas de función pulmonar fiables en niños, y sobre todo en menores de 5-6 años, es imprescindible contar con personal de Enfermería especialmente formado en las técnicas de función pulmonar infantil y laboratorios acondicionados para los niños.

D

La medida de la FE_{NO} también se correlaciona con el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño[53]. Su medición en niños pequeños no es relevante para predecir el diagnóstico de asma en edad escolar[54]. El rendimiento diagnóstico de la determinación de la FE_{NO} en el asma está condicionado por los amplios intervalos de confianza observados. Estudios poblacionales[55] han establecido puntos de corte bastante similares a los propuestos por la ATS[56]: alto > 35 ppb en menores de 12 años (> 50 ppb en mayores); bajo < 20 ppb en menores de 12 años (25 ppb en mayores); rangos intermedios 25-35 en menores de 12 años (25-50 ppb en mayores). Hay que subrayar la necesidad de valorar el dato en función del objetivo, es decir, dependiendo de lo que si se busca es la exclusión o la confirmación del diagnóstico de asma (tabla 2.7). En el seguimiento, tiene importancia conocer el mejor valor personal y tomar las decisiones terapéuticas en función de las variaciones respecto a ese valor óptimo[57]. El tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de FE_{NO} por lo que su medición puede ser un predictor de respuesta[58] y útil para estimar la misma, así como el riesgo de recaída[59].

D

C

Aunque orientativo, la evidencia disponible no confirma su fiabilidad para valorar la adherencia al tratamiento con GCI.

C

En cuanto a la utilidad de la FE_{NO} en el seguimiento y ajuste del tratamiento, no se ha podido demostrar sus beneficios. No obstante, los trabajos que evaluaron estos extremos adolecen de diversas limitaciones.

La FE_{NO} se puede determinar en el niño pequeño mediante la técnica de respiración múltiple, habiéndose establecido valores de referencia entre 1 y 5 años de edad[60].

Tabla 2.7. Perfil general de interpretación de la FE_{NO} según presencia o ausencia de síntomas y según propósito de diagnóstico o de seguimiento en niños[33]

	FE_{NO} < 20 ppb	FE_{NO} 20-35 ppb	FE_{NO} > 35 ppb	PROPÓSITO
Síntomas presentes ≥ 6 semanas	Inflamación eosinofílica improbable; considerar otros diagnósticos; beneficio con GCI improbable.	Evaluar contexto clínico. Monitorizar la FE_{NO} a lo largo del tiempo.	Inflamación eosinofílica presente; probable beneficio de GCI.	DIAGNÓSTICO
En presencia de síntomas	Posibles diagnósticos alternativos. Beneficio con GCI improbable	Exposición a alérgenos; dosis inadecuada de GCI; pobre adherencia; corticorresistencia	Exposición a alérgenos; mala técnica o adherencia; dosis inadecuada de GCI; riesgo de exacerbación; corticorresistencia	MONITORIZACIÓN
En ausencia de síntomas	Adecuar dosis de GCI; buena adherencia; descender gradualmente dosis de GCI	Adecuar dosis de GCI; buena adherencia; monitorizar FE_{NO}	La suspensión o descenso de GCI podría producir recaída; mala adherencia y técnica.	

GCI: glucocorticoides inhalados. FE_{NO}: fracción exhalada del óxido nítrico
Se refiere a tos y/o sibilancias y/o disnea

2.4 Estudio de alergia

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del fenotipo de asma alérgica, o que desencadenen exacerbaciones. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad. Mediante la historia clínica se valoran los antecedentes personales o familiares de atopia (rinoconjuntivitis, eczema, alergia a alimentos) y la relación de los síntomas con la exposición a aeroalérgenos (de interior, de exterior y ocupacionales). Para el diagnóstico de asma alérgica, además de apreciarse sensibilización frente a alérgenos inhalados, es preciso constatar la relevancia clínica de los resultados obtenidos[61] (figura 2.2). C

Diferentes tipos de aeroalérgenos y perfiles de sensibilización específica pueden cursar con cuadros clínicos distintos (rinitis con o sin asma) y diferentes niveles de gravedad. Un estudio realizado en nuestro país en 2.711 pacientes constató que la sensibilización a aeroalérgenos estacionales se asocia con rinitis (frecuentemente intermitente y grave), mientras que los ácaros se relacionaron con rinitis y la sensibilización a *Alternaria* y epitelios animales a asma.[62]. C

La prueba de **punción epidérmica o *prick*** es el método de elección por su alta sensibilidad, bajo coste y la ventaja de disponer de una valoración inmediata. Los B

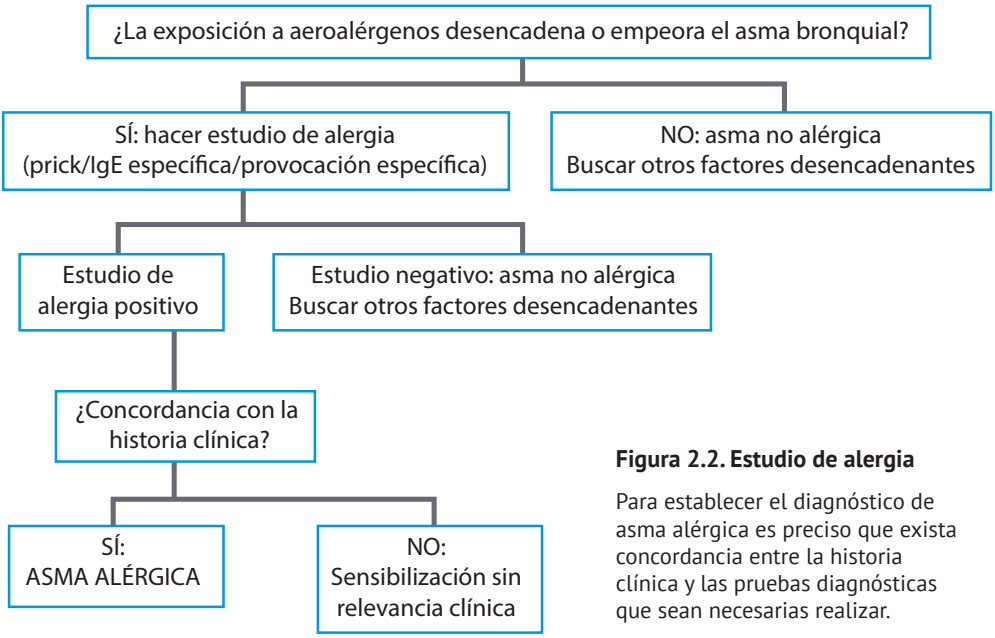

Figura 2.2. Estudio de alergia

Para establecer el diagnóstico de asma alérgica es preciso que exista concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas que sean necesarias realizar.

TABLA 2.8. Batería estándar* de aeroalérgenos empleados en las pruebas cutáneas de punción intraepidérmica o *prick test*[113]

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

*Se pueden añadir otros alérgenos sospechosos por historia clínica o por prevalencia geográfica

mejores resultados se obtienen con extractos estandarizados (tabla 2.8), cuando se conocen las variables que afectan a sus resultados (como fármacos, o dermografismo), y se posee experiencia en su interpretación (reactividad cruzada, panalérgenos)[63]. La medición de **IgE específica** sérica frente a alérgenos completos, con el mismo significado que el *prick*, posee menor sensibilidad y mayor coste[64]. En la mayoría de los pacientes, el *prick* puede ser suficiente para el diagnóstico, si bien en niños pequeños se obtiene un mayor rendimiento al combinar ambas técnicas[65].

C

B

Mediante el **diagnóstico molecular** se determina la IgE específica frente a componentes alergénicos (purificados o recombinantes). Es un procedimiento de segundo nivel que permite en pacientes polisensibilizados valorar una verdadera sensibilización primaria (con reactividad selectiva a componentes alergénicos propios de la especie) o si el resultado positivo del *prick* se debe a un reconocimiento de marcadores de reactividad cruzada[66]. Además, puede ser una herramienta de apoyo para mejorar la indicación y la selección de los alérgenos para la inmunoterapia específica[67]. C

La **provocación bronquial específica** con el aeroalérgeno sospechoso puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, así como en el asma ocupacional[68]. No se recomienda de forma rutinaria y requiere considerable experiencia para su realización. C

2.5 Clasificación del asma del adulto

2.5.1 Gravedad clínica

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque la definición y evaluación de esta característica ha ido evolucionando con el tiempo[7,8,69]. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas[70]. Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento[71]. La gravedad habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones[72]. Tradicionalmente se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave[7]. D

La gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente. La gravedad se determina de forma retrospectiva en el paciente cuyo asma está controlada según el escalón terapéutico en que se encuentre, es decir, basándose en la cantidad de medicación que es necesaria para mantener el control de la enfermedad[72,73], recurriéndose a la reducción del escalón si ello fuera necesario para estipular las cantidades mínimas de tratamiento[8]. Se puede establecer en un paciente que no esté recibiendo tratamiento de mantenimiento, pero esto es infrecuente. La tabla 2.9 recoge los diferentes niveles para el asma del adulto cuando no está recibiendo tratamiento de mantenimiento. La gravedad del asma viene determinada por el parámetro más afectado. D

2.5.2 Control

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se

Tabla 2.9. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2-adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	⩽ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

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

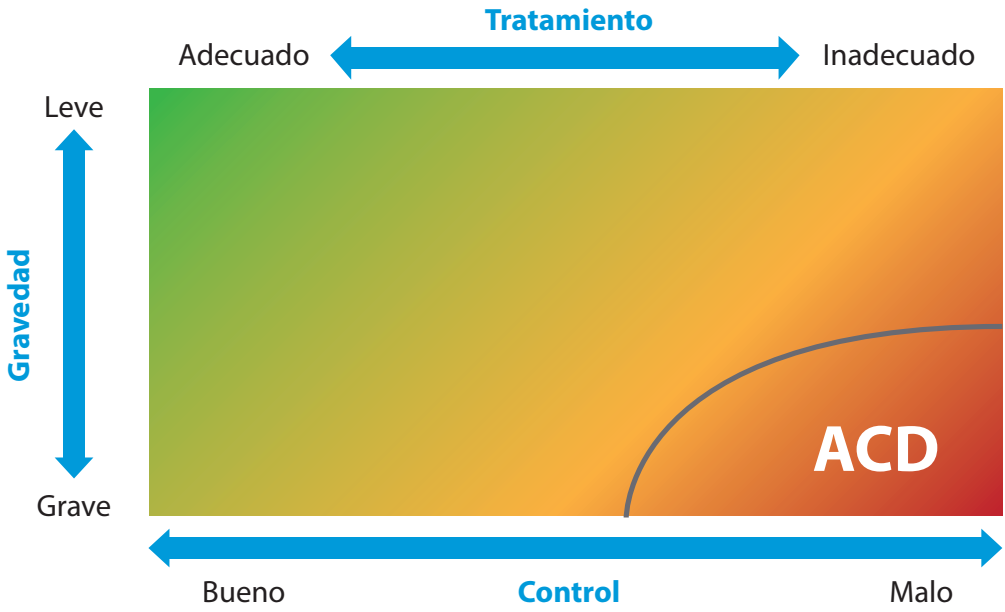

Figura 2.3. Relación entre la gravedad y el control en el asma[74].

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

cumplen los objetivos del tratamiento[72,73]. El control refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma[74] (figura 2.3). No obstante, hay que tener en cuenta otro factor, que difiere de un paciente a otro, y es la respuesta al tratamiento, o la facilidad y la rapidez con las que se alcanza el control[71]. Aunque el término control es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos, incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar.

El asma se ha dividido en función del grado de control, de forma arbitraria, en: *asma bien controlada, asma parcialmente controlada, y asma mal controlada,* según los criterios de la tabla 2.10[7,75]. Algunos pacientes con asma pueden tener un buen control de los síntomas y de la función pulmonar y al mismo tiempo tener exacerbaciones frecuentes, por el contrario, otros pacientes presentan síntomas diarios y muy pocas exacerbaciones. Cuando se valora el control deben tenerse en cuenta estos factores, y hacer constar de forma explícita cuál es el control actual del asma y el riesgo de sufrir exacerbaciones (tabla 2.11). D

Por lo tanto, al tratar de minimizar la expresión clínica del asma deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales[7,69]: por una parte las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (*control actual), y por otra, sus* consecuencias futuras *(riesgo futuro),* tal y como recoge la figura 2.4. D

Tabla 2.10. Clasificación del control del asma en adultos

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar **– FEV_1** **– PEF**	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista β_2-adrenérgico de acción corta

Dentro del dominio *control actual*, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limi-

Tabla 2.11. Principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones[8]

Mal control actual.
Al menos una exacerbación en el año previo.
Asistencia previa en la UCI o intubación por asma.
Eosinofilia en sangre periférica.
Uso excesivo de SABA (más de 200 dosis en un mes).
Infratratamiento con GCI (no prescritos, mala adherencia, mala técnica de inhalación).
FEV_1 basal bajo.
Problemas psicosociales.
Exposición al humo del tabaco o sustancias laborales.
Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis, alergia alimentaria.
Embarazo.
PBD positiva.

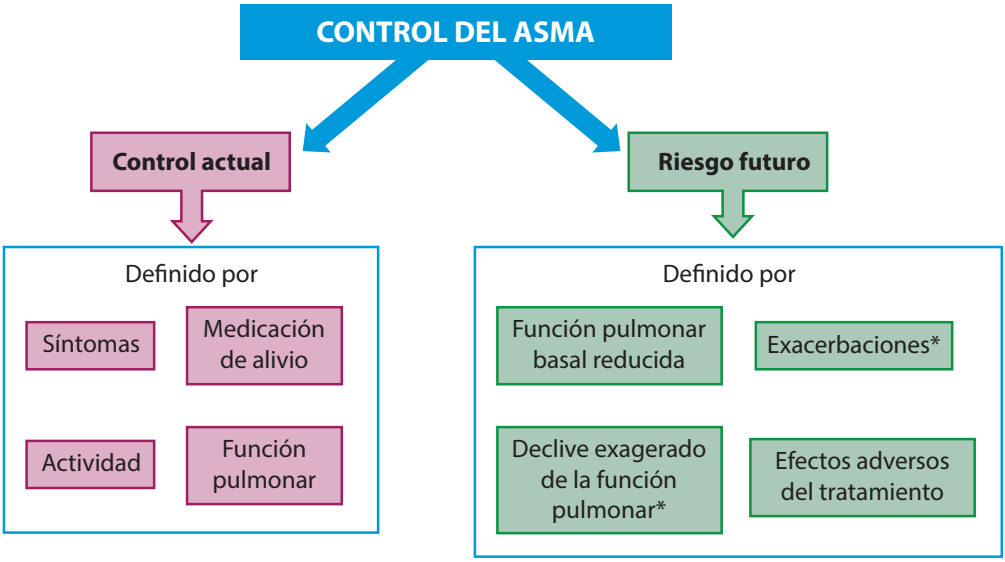

Figura 2.4. Dominios que conforman y determinan el grado de CONTROL.

*Valorar factores de riesgo.

taciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico; y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe. D

Con respecto al dominio *riesgo futuro*, el control incluye la ausencia de exacerbaciones, evitando especialmente las visitas a los servicios de Urgencias y las hospitalizaciones; la prevención de una pérdida exagerada de función pulmonar y del desarrollo de obstrucción fija al flujo aéreo, o en el caso de los niños, de un desarrollo pulmonar anómalo, y, por último, la prescripción de un tratamiento óptimo con nulos o mínimos efectos adversos. D

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

- ***Determinación de la gravedad antes de comenzar el tratamiento.*** En la presentación inicial de la enfermedad, si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento, se debe valorar la gravedad (ver clasificación previa) y utilizarla como guía para elegir el tratamiento farmacológico y tomar otras decisiones terapéuticas. Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad se determina en función de los requerimientos mínimos de medicación para mantener el control[7,8,72]. Así, los pacientes controlados en el escalón terapéutico 1 tendrían asma intermitente, en el escalón 2 asma persistente leve, en los escalones 3 y 4 asma persistente moderada, y en los escalones 5 y 6 asma persistente grave (tabla 2.12).
- ***Evaluar el control para ajustar el tratamiento.*** Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control (incluyendo los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar). Por lo tanto, el grado de control determinará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, según los pasos o escalones terapéuticos que se muestran en el apartado correspondiente.

Tabla 2.12. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con el tratamiento (distribuido en escalones)

GRAVEDAD	INTERMITENTE	PERSISTENTE		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

2.6 Métodos de medición del control

Tal como se define el control, es necesario utilizar un conjunto de pruebas para su evaluación[76]. La herramienta fundamental para evaluar el control del proceso es la visita médica continuada de seguimiento. En esta visita, se evaluará la presencia de síntomas y se objetivarán los signos de actividad de la enfermedad, la función pulmonar basal y el declive exagerado de la misma (cuantificado mediante el FEV_1), y la presencia de exacerbaciones y visitas a Urgencias. Además, se valorará la influencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente, se evaluará la presencia de posibles efectos adversos y, por último, y de importancia capital, el cumplimiento terapéutico, incluyendo un recuerdo del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

D

Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente al castellano para su uso en España el Test de Control del Asma (ACT)[77,78] y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)[79]. El ACT tiene una validación más detallada para su uso en la clínica diaria con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma parcialmente o no bien controlada, y puntuaciones iguales o inferiores a 15 con asma mal controlada[55,56]. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos[80]. Los puntos de corte inicialmente establecidos con el ACQ son $\leqslant$ 0,75 para asma bien controlada y $\geqslant$ 1,5 para asma no bien controlada[81]. No obstante, recientemente se han validado en la versión española del ACQ unos nuevos límites[82]: asma bien controlada < 0,5, asma parcialmente controlada entre 0,5 a 0,99 y asma no controlada $\geq$ 1. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar asma mal controlada es escasa[83], por lo que no se deben utilizar nunca como única herramienta de valoración del control.

C

Existen herramientas específicas validadas y adaptadas al castellano para medir la calidad de vida, tanto en adultos[84], como en niños con asma[85]. No obstante, en la actualidad se considera que su uso resulta más adecuado en el ámbito de la investigación, que en el de la práctica clínica. Además, habitualmente su cumplimentación precisa de una inversión de tiempo considerable, a pesar de que existen versiones reducidas[86]. Por ambas razones, no se recomienda su empleo en la asistencia clínica diaria[69].

D

La segunda herramienta utilizada en la estimación del control de la enfermedad es la espirometría forzada. El FEV_1 es capaz de ajustar con mayor precisión el dominio control actual[77,78], y también aporta datos para valorar el riesgo de exacerbaciones[87], por lo que el valor basal del FEV_1 debe considerarse tanto para valorar el control actual como el riesgo futuro de exacerbaciones, especialmente cuando es < 60 %[88]. Es una buena medida para cuantificar la pérdida progresiva no reversible

de función pulmonar, teniendo en cuenta que la disminución media del FEV_1 en adultos sanos no fumadores es 15-20 ml/año[89]. La reversibilidad, medida con una PBD, puede ser útil para evaluar el control y puede predecir riesgo futuro[90].

Otros factores de riesgo para sufrir una disminución exagerada del FEV_1 son: falta de tratamiento con glucocorticoides inhalados[91], exposición al humo del tabaco[92] o a sustancias laborales[93], hipersecreción mucosa crónica[92] y eosinofilia en esputo o sangre periférica[94].

La utilidad de los denominados marcadores no invasivos de actividad inflamatoria en la medición del control del asma continúa siendo un tema sujeto a debate, siendo objeto de intensa investigación, en especial la determinación de FE_{NO}. Algunos estudios, incluyendo un metanálisis, constatan que su medición no añade beneficios al seguimiento tradicional definido por las guías[95,96]. No obstante, el uso de estos marcadores es útil en determinados grupos de pacientes[33]. Y en el reciente debate multidisciplinar efectuado por 144 expertos españoles en asma, durante la reunión Asma Meeting Point (AMP) 2017, hasta un 82,9 % de los presentes consideró que podría contribuir a establecer el control del asma[97]. El análisis citológico de muestras de esputo puede tener un papel en la valoración del control de pacientes adultos con asma grave y que presentan múltiples exacerbaciones, disminuyendo significativamente el número de las mismas[95]. La eosinofilia en sangre[98] o en esputo[99] es un factor de riesgo para sufrir exacerbaciones.

2.7 Clasificación del asma infantil

2.7.1 Gravedad clínica

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

En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave (tabla 2.13)[100]. D

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

Tabla 2.13. Clasificación de la gravedad del asma en niños

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	– De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/ semanas – Máximo 4-5 crisis/año	– < de uno cada 5-6 semanas – Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (SABA)	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana
Función pulmonar – FEV_1 – Variabilidad PEF	 > 80 % < 20 %	 > 80 % < 20 %	 > 70 % - < 80 % > 20 % - < 30 %	 < 70 % > 30 %

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista β_2-adrenérgico de acción corta.

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

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

2.7.2 Control

Como en el adulto, el control del asma viene definido por el grado en que sus manifestaciones se han reducido o eliminado, con o sin tratamiento[101]. Así mismo, incluye los dos componentes: control actual de los síntomas y el riesgo futuro[8,69]. **C**

La evaluación del *control actual de los síntomas* en el niño, sobre todo en los más pequeños, puede ser difícil ya que la información proviene de los padres y/o cuidadores. Se trata de evaluar la presencia y frecuencia de síntomas tanto diurnos como nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y la existencia de alguna limitación de la actividad física. **C**

El *riesgo futuro* evalúa la presencia de factores de riesgo para padecer exacerbaciones (tabla 2.11), para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo (infratratamiento con GCI, exposición ambiental a humo del tabaco, contaminantes, alérgenos, etc., FEV_1 inicial bajo, asma grave y haber requerido varios ingresos) y para padecer los efectos secundarios de la medicación (ciclos frecuentes de GC orales, dosis elevadas de GCI)[8]. C

Para facilitar la evaluación de los síntomas se han diseñado cuestionarios específicos, algunos validados al castellano. Uno de ellos es el cuestionario Control del Asma en el Niño (CAN) que dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de 2 a 8 años), que evalúa nueve preguntas sobre la clínica en las últimas 4 semanas y se puntúa entre 0 (buen control) y 36 (mal control). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor de 8[102] (tabla 2.14). También está disponible el Childhood Asthma Control Test (C-ACT) cuya versión original[103] ha sido recientemente validada en castellano[104,105]. C

Tabla 2.14. Cuestionario del control del asma (CAN) en niños[48]

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

Además del control clínico y de la función pulmonar se ha propugnado evaluar el control de la inflamación mediante la medición de la FE_{NO}. Aunque puede ser de utilidad en algunos pacientes, su medición no parece que añada grandes beneficios al seguimiento y forma de manejo señalado previamente. **C**

Teniendo en cuenta el control actual y el riesgo futuro, el asma se puede clasificar como bien controlada, parcialmente controlada o no controlada. Los criterios establecidos para definir el control varían de unas guías a otras. En la tabla 2.15 se pueden observar los propuestos por el consenso internacional pediátrico[106]. **C**

Tabla 2.15. Clasificación del control del asma en niños

		Nivel de control			
	Componente	Completo	Bueno	Parcial	Malo
Discapacidad	Síntomas diurnos	Ninguno	≤ 2/semana	> 2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	> 1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤ 2/semana	> 2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV_1, PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥80 %	60-80 %	< 60 %
Riesgo	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

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

RECOMENDACIONES

2.1. Los síntomas guía de sospecha de asma son sibilancias, disnea (o dificultad respiratoria), tos y opresión torácica, de intensidad y frecuencia variables. **R2**

2.2. Se recomienda la espirometría como medida objetiva de afectación funcional para establecer el diagnóstico de asma del adulto y del niño (colaborador). **R2**

2.3. Una espirometría forzada dentro de los valores de referencia y prueba broncodilatadora negativa, no excluye el diagnóstico de asma. **R2**

2.4. Se recomienda realizar espirometrías periódicas a los niños asmáticos que precisan tratamiento continuo, al menos una vez al año. **R2**

2.5. Se considerará el diagnóstico de asma ante una *variabilidad* diaria del PEF mayor del 20 % o ante una FE_{NO} en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, particularmente si se asocia a un FEV_1 reducido.	**R2**
2.6. En los casos en los que la espirometría no proporciona el diagnóstico de asma se recomienda efectuar una provocación bronquial inespecífica.	**R2**
2.7. El estudio del componente alérgico está especialmente indicado cuando se sospecha que los aeroalérgenos puedan estar implicados en el desarrollo del asma o en sus exacerbaciones, así como cuando existan otras enfermedades atópicas asociadas.	**R2**
2.8. El diagnóstico de asma alérgica se basará en la concordancia entre la historia clínica y el resultado de las pruebas diagnósticas.	**R2**
2.9. La gravedad del asma se determinará en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento para lograr el control. Si el paciente no estuviera siendo tratado se establecerá al inicio, reevaluándola una vez que se alcance el control.	**R2**
2.10. El control debe ser evaluado de forma periódica, y el tratamiento debe ajustarse para alcanzar y mantener el control. Es necesario hacer una valoración específica del riesgo de exacerbaciones.	**R2**
2.11. El control tiene dos componentes fundamentales que se deben establecer: el control actual y el riesgo futuro.	**R2**
2.12. Es conveniente determinar el nivel de control del asma mediante visitas médicas regulares de seguimiento que al menos consten de una anamnesis específica y completa, un examen físico detallado y una espirometría forzada.	**R2**
2.13. En la determinación del nivel de control del asma se recomienda complementar la anamnesis de los síntomas asmáticos con cuestionarios validados de síntomas (preferiblemente el ACT).	**R2**

Bibliografía

1. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation?. JAMA. 1995; 274(4): 1051-7.
2. BTS2004. British guideline on the management of asthma. A national clinic guideline. Revisted edition April 2004. Edinburg.
3. Buke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Caristen C. Family history as a predictor of asthma risk. AM J Prev Med. 2003; 24(2): 160-9.
4. Bel EH. Clinical Phenotypes of Asthma. Curr Opin Pulm Med. 2004; 10: 44-50.
5. Martin P, Corral A, García E, Guillén M, Madueño A, Schwart P, et al. El asma en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Grupo de Respiratorio de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Coord: Martín P. Granada: SAMFyC; 2001.

6. García C, Gómez-Pastrana D, Alcántara M, Andrés A, Aragón C, Bueno MG, et al. Proceso Asistencial Integrado Asma. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2012.
7. GEMA2009. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009). Arch Bronconeumol 2009; 45(Supl 2):1-35 y GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). J Investig Allergol Clin Immunol. Spain; 2010; 20(Suppl 1): 1-59. Disponible en www.gemasma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
8. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
9. Wenzel SE. Asthma Phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012; 18: 716-25.
10. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using a clustering analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 315-23.
11. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet. 2008; 372: 1107-19.
12. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008; 32: 1096-110.
13. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004; 5: 155-161.
14. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 1535-46.
15. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA, for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 1289-1300.
16. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, et al.; The PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189: 129-38.
17. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? Clin Exp Allergy. 2010; 40: 1130-41.
18. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care. Med. 2000; 162: 1403-6.
19. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 325-31.
20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26: 948-68.
21. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. Chest. 2004; 126: 1875-82.
22. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. Thorax. 1992; 47: 162-6.
23. Phillips K, Oborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. Thorax. 2004; 59: 26-30.
24. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 1320-5.
25. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. Eur Respir J. 1994; 7: 1814-20.
26. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. Clin Rev Allergy Immunol. 2003; 24: 19-26.

27. Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koëter GH, Kauffman HF, et al. PC20 adenosine 5´-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1546-50.
28. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, et al. A new method for bronchialprovocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 758-65.
29. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; and the Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017; 49(5). pii: 1601526. doi: 10.1183/13993003.01526-2016.)
30. Perpiñá M, García F, Álvarez FJ, Cisneros C, Compte L, Entrenas LM, et al.; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013; 49(10): 432-46.
31. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. J Allergy Clin Immunol. 1992; 89: 23-30.
32. ATS/ERS2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 912-30.
33. Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irvin CJ, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 602–15.
34. Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. Thorax. 2017; 72(2): 109-16.
35. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. Chest. 2003;123: 751-6.
36. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 473-8.
37. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax. 2006; 61: 817-27.
38. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying Asthma Severity in Children: Mismatch Between Symptoms, Medication Use, and Lung Function. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 15; 170(4): 426-32.
39. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 382-9.
40. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child-does lung function matter? Acta Paediatr. 2010; 99: 404-10.
41. Van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity vs. percentage of predicted forced expiratory volumen in 1 s for the classification of asthma severity in adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162: 1169-74.
42. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the broncodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. J Pediatr. 2007; 151: 457-62.
43. Tse AM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the broncodilator response in children. A Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 554-9.
44. Müller-Brandes G, Krämer U, Gappa M, Seitner-Sorge G, Hüls A, von Berg A, et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? Eur Respir J. 2014; 43: 1347-56.

45. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. 'ATS/ERS TASK force: standardisation of lung function testing'. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319-38.
46. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF 25-75% and FEF 75% does not contribute to clinical decision making. Eur Respir J. 2014; 43: 1051-58.
47. Asensio O, Cordón A, Elorz J, Moreno A, Villa JR; Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5): 518-30.
48. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. An Pediatr (Barc). 2009b; 70(1): 3-11.
49. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. Pediatric Pulmonology. 2007; 42(10): 962-72.
50. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets H, Aurora P, et al.; on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 1304-45.
51. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Broncodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. Arch Dis Child. 2013; 98: 112-7.
52. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, Bondestam J, Pelkonen AS, Malmberg LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. Pediatric Pulmonology. 2015; 50(12): 1205-13.
53. Cobos N, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Reverté C, Gartner S, Korta J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. Arch Bronconeumol. 2008; 44(1): 41-51.
54. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra M, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax. 2010; 65: 801-7.
55. See KC, Christiani DC. Normal vàlues and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nítric oxide levels in the US general population. Chest. 2013; 143: 107-16.
56. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 602-15.
57. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nítric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. Eur Respir J. 2008; 31: 539-46.
58. Smith AD, Covan JO, Brasset KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nítric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 453-9.
59. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jonste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. Thorax. 2005; 60: 215-8.
60. Van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, van der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nítric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. Pediatr Pulmonol. 2014; 49: 291-5.
61. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. Allergy. 2009; 64: 1507-15.
62. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Dominguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. Allergy 2017; 72: 1306-16.
63. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012; 67: 18-24.
64. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148.

65. De Vos G, Nazari R, Ferastraoaru D, Parikh P, Geliebter R, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 110: 438-43.
66. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013; 6(1): 17.
67. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy. 2012; 67: 709-11.
68. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al.; the ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. Eur Respir J. 2014; 43(6): 1573-87.
69. NAEPP-EP32007. Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
70. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy ClinImmunol. 2006; 117: 563-70.
71. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 544-8.
72. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J. 2008; 32: 545-54.
73. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 1016-8.
74. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, Wilkins J, Buist AS, O'Hollaren M. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. Chest. 1999; 115: 85-91.
75. GINA2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 20015).
76. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J RespirCrit Care Med. 2004; 170: 836-44.
77. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control tet: a survey for assessing asthma control test. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 59-65.
78. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). J Asthma. 2007; 44: 867-72.
79. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguíbel JM, López A, et al; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. Clin Ther. 2008; 30(10): 1918-31.
80. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2009a; 124: 719-23.
81. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100: 616-21.
82. Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernandez C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. Respir Res. 2012; 13: 50.
83. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 695-703.
84. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. Eur Respir J. 2004; 23(2): 287-91.

85. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res. 1996; 5(1): 35-46.
86. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. Eur Respir J. 1999a; 14(1): 32-8.
87. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. Chest. 2004; 126: 1875-82.
88. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest. 2007; 132: 1151-61.
89. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 3-10.
90. Ferrer M, Alvarez J, Romero A, Romero B, Sáez A, Medina JF. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? Respir Med. 2017; 126: 26-31.
91. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 19-24.
92. 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.
93. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al; ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. Eur Respir. Rev. 2012; 21: 125-39.
94. Ulrik CS. Eosinophils and pulmonary function: an epidemiologic study of adolescents and young adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80: 487-93.
95. Petsky HL1, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax. 2012; 67: 199-208.
96. Szefler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet. 2008; 372(9643): 1065-72.
97. Plaza V, Cosio BG, Entrenas LM, Olaguíbel JM, Pérez de Llano L, Quirce S; miembros del Grupo Multidisciplinar del Asma Meeting Point (AMP) 2017. The Role of FENO in the Diagnosis and Control of Asthma. Expert Multidisciplinary Group Debate during the Asthma Meeting Point 2017. Arch Bronconeumol. 2017 Dec 19. pii: S0300-2896(17)30400-3.
98. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380(9842): 651-9.
99. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. Chest. 2001; 119: 1011-7.
100. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67(3): 253-73.
101. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Controland Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 59-99.
102. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al.; on behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. Pediatr Pulmonol. 2009a; 44: 54-63.
103. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(4): 817-25.

104. Rodríguez-Martínez CE, Melo-Rojas A, Restrepo-Gualteros SM, Sossa-Briceño MP, Nino G. Validation of the Spanish version of the childhood asthma control test (cACT) in a population of Hispanic children. J Asthma. 2014; 51(8): 855-62.
105. Pérez-Yarza EG, Castro JA, Villa JR, Garde J, Hidalgo J; on behalf of the VESCASI Group. Validation of a Spanish version of the Childhood Asthma Control Test (Sc-ACT) for use in Spain. 2015 An Pediatr (Barc). 2015; 83(2): 94-103.
106. ICON. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gem J, Lemanske R, et al. International consensus on pediatric asthma. Allergy. 2012; 67: 976-97.

3. Tratamiento

3.1 Objetivos

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

Para conseguirlos se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación para el asma[1]. El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control teniendo en cuenta las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, y la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Es necesaria una evaluación periódi-

Tabla 3.1. Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio control actual
• Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico. • Uso de agonista β_2-adrenérgico de acción corta no más de 2 veces a la semana. • Mantener una función pulmonar normal o casi normal. • Sin restricciones en la vida cotidiana y para realizar ejercicio físico. • Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.
En el dominio riesgo futuro
• Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad. • Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar. • Evitar los efectos adversos del tratamiento.
Evitar la inercia terapéutica

ca del enfermo para determinar si se cumplen los objetivos. Debe evitarse la inercia terapéutica y los factores que la determinan, tanto por parte del paciente, como del profesional y del sistema sanitario. Existen cuestionarios validados que evalúan de forma objetiva el nivel de control actual del asma (capítulo 2.6). C

3.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que éstos pueden responder de forma distinta al tratamiento[2,3]. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones. C

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva (capítulo 2.6), que se trata al paciente para alcanzar el control, y que se le revisa periódicamente para mantenerlo (figura 3.1). Es decir, si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el D

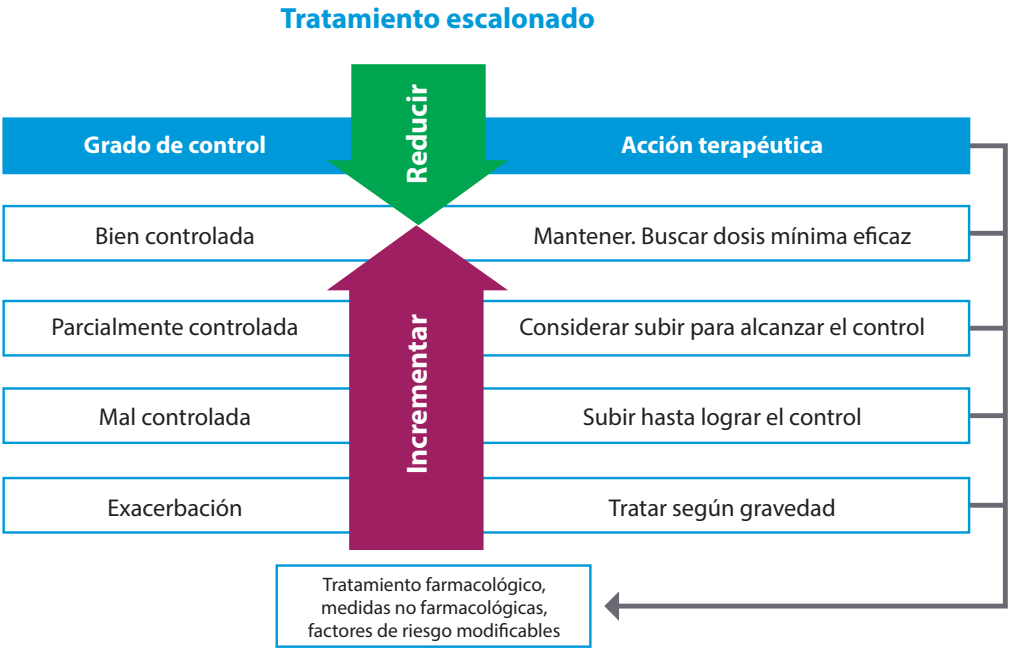

Figura 3.1. Ajuste cíclico del tratamiento en función de la evaluación periódica del control.

Tabla 3.2. Características de los agonistas β_2-adrenérgicos inhalados

	Cantidad por inhalación (µg)		Tiempo del efecto (min)		
Fármaco	**Inhalador presurizado**	**Polvo seco**	**Inicio**	**Máximo**	**Duración**
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5 – 9 – 12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	-	1.440

control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados. D

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control[4]. Cuando en la estrategia de bajada se retira el LABA debe efectuarse una vigilancia más estricta del control[5]. C

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

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

Los seis escalones terapéuticos (figura 3.2) para alcanzar el control del asma son:

3.2.1 Escalones

Escalón 1

El primer paso consiste en el uso de SABA inhalados (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda, y se reserva para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces a la semana y de corta duración), sin síntomas nocturnos, y que tienen el asma bien controlada. El paciente se encuen- B

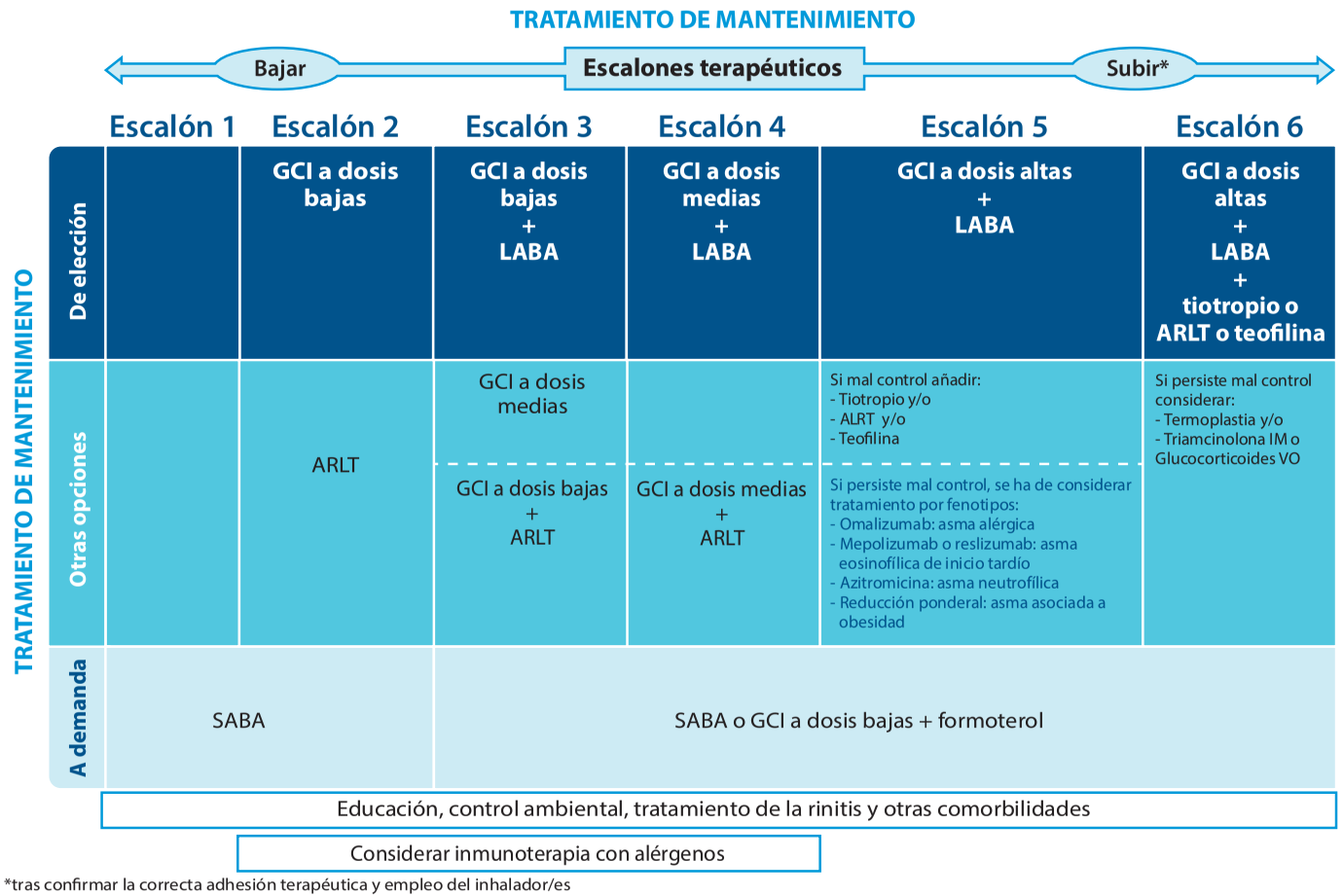

Figura 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista β_2-adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista β_2-adrenérgico de acción corta.

tra asintomático entre los episodios y mantiene una función pulmonar normal, no ha tenido exacerbaciones en el año previo ni presenta factores de riesgo para sufrirlas (tabla 2.11)[6]. B

Para la inmensa mayoría de pacientes, el tratamiento indicado para el alivio rápido de los síntomas es un SABA inhalado[7]. A

El uso de un SABA inhalado a demanda más de 2 veces a la semana para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio), o el haber tenido exacerbaciones en el año previo o un $FEV_1 < 80$ %, indica un control del asma inadecuado y requiere instaurar la terapia de mantenimiento[7-9]. B

Los SABA inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio[10]. A

Sólo en los raros casos de intolerancia a los SABA, se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio[6]. D

Escalón 2

El tratamiento de elección en este nivel es un GCI (beclometasona, budesónida ciclesonida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas y administrado diariamente[11-14]. Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. La dosis equipotente de los GCI utilizados se muestra en la tabla 3.3. A

Los GCI constituyen el tratamiento más efectivo de mantenimiento para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones[8,14-16]. La posibilidad de utilizar el GCI de forma intermitente es controvertida, no se consigue el mismo grado de control de los síntomas diarios y son menos costo-efectivos que con el tratamiento regular[17,18]. A

En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) o antileucotrienos (montelukast y zafirlukast)[19,20], aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los GCI[19]. Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de GCI no consiguen mantener el mismo grado de control con montelukast[21]. A

Los ARLT estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir GCI, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación, o que presentan rinitis alérgica concomitante[22,23]. B

Tabla 3.3. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

En pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento de mantenimiento con GCI, la combinación de un GCI a dosis bajas y un LABA como tratamiento de inicio mejora los síntomas y la función pulmonar comparado con dosis bajas de GCI, pero es más caro y no reduce el riesgo de exacerbaciones comparado con las dosis bajas de GCI[24]. **A**

No existe evidencia de que la adición de un LABA aporte un beneficio significativo en este nivel[15].

Las teofilinas de liberación retardada muestran una eficacia discreta como broncodilatadores y como antinflamatorios[25,26], y pueden causar efectos adversos de leves a graves, por lo que no son recomendables en este escalón. **B**

Las cromonas (nedocromil sódico) muestran una escasa eficacia aunque su tolerancia es buena[27]. **A**

Escalón 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA (salmeterol o formoterol o vilanterol) inhalados[28-33] ya que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo[34], o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio, de forma más pronunciada que aumentando la dosis de GCI. No obstante, es necesario realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo/beneficio con ambas estrategias. Las combinaciones comercializadas en España son: fluticasona propionato con salmeterol, budesónida con formoterol, beclometasona con formoterol, fluticasona propionato con formoterol, y fluticasona furoato con vilanterol. Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia. **A**

Formoterol es un LABA pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de *budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol*, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (estrategia MART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, pese a precisar una menor cantidad de GCI[35-42]. **A**

Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de GCI hasta dosis medias, pero esto es menos eficaz que añadir un LABA[43-45]. Alternativamente puede utilizarse un GCI a dosis bajas asociado a un ARLT, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con GCI, y aunque no es tan eficaz como la combinación de GCI y LABA, ofrece una excelente seguridad[46-50]. **A**

Escalón 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA[28,30,51,52]. **B**

En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de un GCI a dosis baja (budesónida o beclometasona) y formoterol en pauta fija, en estrategia MART, es más eficaz reduciendo las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA o que dosis más altas de GCI[53]. **A**

Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias, con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar[47]. **B**

Escalón 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA[28,30,51]. A dosis medias y altas, los GCI se administran habitualmente dos veces al día, pero con la budesónida puede aumentarse la eficacia terapéutica aumentando la frecuencia de administración hasta 4 veces al día[54]. **B**

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, un subgrupo de pacientes mejoran con la adición de ARLT[55,56] o teofilinas de liberación retardada[57]. **C**

En pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV_1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, la adición de tiotropio como tratamiento de mantenimiento mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones[58,59]. **B**

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de GCI y LABA, se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y las exacerbaciones[60-63], incrementando el control global de la enfermedad. Véase el capítulo 8 para mayor información. **A**

Los antibióticos macrólidos, y en concreto la azitromicina administrada a dosis bajas durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes[64,65]. Véase el capítulo 8. D

En pacientes con asma grave no controlada eosinofílica, independientemente de la presencia de alergia, pueden utilizarse fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la interleucina-5 (IL-5). En la actualidad, mepolizumab y reslizumab, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, y benralizumab, que va dirigido frente a la cadena alfa del receptor de la IL-5 (IL-5Rα), están autorizados como tratamiento adicional en pacientes adultos (a partir de 18 años) con asma eosinofílica persistente grave no controlada (asma grave refractaria eosinofílica)[66-71]. Véase el capítulo 8 para más información.

Escalón 6

En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de GCI en combinación con un LABA, con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible)[72,73], aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves. D

Otros posibles tratamientos en este escalón (glucocorticoides parenterales, termoplastia endobronquial), así como las opciones existentes o en avanzado desarrollo para un tratamiento dirigido según el fenotipo de asma grave se presentan en el capítulo 8.

3.2.2 Inhaladores y nebulizadores

La administración de fármacos por vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma ya que actúan directamente en el pulmón, proporciona una mayor cantidad en las vías aéreas, tiene una respuesta rápida y escasos o nulos efectos sistémicos. Por otro lado, su utilización precisa de ciertas habilidades[74-77]. Los dispositivos de inhalación disponibles en la actualidad son: el inhalador presurizado convencional, que se puede utilizar con o sin cámara espaciadora, el sistema Modulite®, el inhalador de vapor fino (SMI) Respimat®, y los inhaladores de polvo seco (DPI) (Accuhaler®, Aerolizer®, Breezhaler®, Easyhaler®, Ellipta®, Fospiro®, Genuair®, Handihaler®, Nexthaler®, Spiromax®, Turbuhaler® y Twisthaler®) y los nebulizadores (*jet*, ultrasónicos o de malla vibrante). Cada uno de ellos con características técnicas diferenciales, que deben considerarse al prescribirlos (tabla 3.4)[77]. C

El principal inconveniente de esta vía es la dificultad de la técnica de inhalación con los diferentes dispositivos, especialmente con los inhaladores presurizados por la necesidad de una correcta coordinación entre la inhalación y la pulsación[78,79]. El uso de cámaras espaciadoras evita el problema de la coordinación, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial, reduce el depósito de partículas del fármaco en la orofaringe, disminuye la tos y la posibilidad de C

Tabla 3.4. modificada de Consenso SEPAR-ALAT de terapia Inhalada[77]

	Depósito pulmonar (%)		Depósito orofaríngeo (%)		DMMA (µm)
	in vivo	*in vitro*	*in vivo*	*in vitro*	
pMDI					
pMDI convencional	7,8-34	-	53,9-82,2	-	1,4-8
pMDI convencional + cámara inhalación	11,2-68,3	-	31,2	40	2-3,2
pMDI autodisparo	50-60	-	30	-	-
Modulite®	31-34	-	33-58	-	1-2
Alvesco®	50-52	-	32,9	-	-
Respimat®	40-53	-	19,3-39	-	-
DPI (por orden alfabético)					
Accuhaler®	12-37,1	15-30	-	-	3,5
Aerolizer®	13-28	21,7-28	73	-	1,9-7,9
Breezhaler®	36	39	-	45	2,8
Easyhaler®	18,5-31	29	-	-	-
Ellipta®	-	-	-	-	2-4,8
Genuair®	30,1-34	-	54,7-61,9	-	-
Handihaler®	18-22	17,3-22	-	71	3,9
Inhalador Ingelheim®	16	-	59	-	-
Nexthaler®	56	-	43	-	1,4-1,5
Spinhaler®	11,5	-	30,9	-	-
Spiromax	-	29	-	-	1,5-3,5
Turbuhaler®	14,2-38	28	53-71,6	57,3 69,3	1,7-5,4
Twisthaler®	36-37	-	-	-	2-2,2

DMMA: diámetro de la mediana de la masa aerodinámica; DPI: inhalador de polvo seco; pMDI: inhalador presurizado de dosis medida.

La comparación de los valores mostrados entre los diferentes dispositivos debe ser tomada con cautela, dados los diferentes métodos y fármacos empleados en su determinación, y en los estudios en humanos por haberse realizado en diversas condiciones clínicas (sanos y enfermos con diferentes procesos y niveles de gravedad), flujos inspiratorios y edades.

candidiasis oral (que puede asociarse al uso de GCI), disminuye la biodisponibilidad sistémica y en consecuencia, el riesgo de efectos sistémicos[80-82]. Con los inhaladores de polvo, la técnica de inhalación es más fácil, aunque el depósito pulmonar depende del flujo inspiratorio, que debe ser relativamente alto (a partir de 30 l/min)[83] y de la resistencia del dispositivo[77], aunque debe insistirse en la necesidad de realizar una maniobra inspiratoria enérgica[78,79]. Un aspecto fundamental en la utilización de los dispositivos de inhalación es que el paciente debe estar convenientemente adiestrado en su utilización[84,85]. Para ello, una vez elegido el dispositivo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, debe explicársele sus características y la

técnica apropiada, demostrarle cómo se usa, pedirle que realice las maniobras (con un dispositivo placebo) y corregir los posibles errores. Es recomendable entregar a los pacientes un esquema de los pasos a seguir con él/los dispositivos que utiliza. La técnica de inhalación se debe revisar en todas las visitas sucesivas[76-78]. C

Los nebulizadores no son los dispositivos de elección para el tratamiento de mantenimiento habitual y deberían utilizarse sólo en situaciones especiales[83].

3.3 Otros tratamientos

3.3.1 Control ambiental

Los asmáticos fumadores presentan síntomas más graves, una respuesta peor al tratamiento con glucocorticoides, incluso en pacientes con asma leve[86], y una pérdida acelerada de la función pulmonar[87,88], por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico[89]. La proporción de asmáticos fumadores es elevada y similar a la de la población general. Además, estudios longitudinales relacionan el consumo de tabaco con el desarrollo de asma tanto en adultos, como en adolescentes[90], siendo por tanto el primer objetivo del control ambiental conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello, se le debe informar sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación[91]. La exposición a contaminantes ambientales así como la exposición pasiva al humo de tabaco, por un lado, empeoran el curso del asma y, por otro, son un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia[92]. Las disposiciones de prohibición del tabaquismo en espacios públicos por parte de las administraciones están teniendo un impacto muy positivo[93,94]. C

Algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar exacerbaciones cuando se les administra ácido acetilsalicílico u otros antinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales[95], por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación inhalatoria bronquial o nasal[96,97]. El capítulo 9.4 (enfermedad exacerbada por ácido acetilsalicílico, antigua intolerancia a los AINE) lo aborda con mayor énfasis. No obstante, estos pacientes, entre sus medidas ambientales, evitarán tratamientos analgésicos o antinflamatorios con fármacos de la clase terapéutica AINE. C

En el asma alérgica se deben considerar recomendaciones específicas, una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente. Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios (retirar los animales del domicilio), o por cucaracha (uso juicioso de plaguicidas)[98-102]. C

Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, no son efectivos, ni siquiera en la reducción de los niveles de exposición[103-105]. Por otro lado, la aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alergénica y en consecuencia, eficacia clínica[106-108]. C

Dos revisiones sistemáticas con metanálisis concluyeron que la eficacia de las medidas aisladas de control ambiental frente a ácaros es escasa en los pacientes con rinitis[98] y nula en el asma[105]. Sin embargo, una revisión sistemática posterior sobre el efecto de medidas combinadas mostró resultados favorables[109]. B

3.3.2 Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con vacunas de alérgenos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados[110,111], y se evite el uso de mezclas complejas[112]. La inmunoterapia no debe prescribirse a pacientes con asma grave o mal controlada, por ineficaz y por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales[113,114]. Por ello, la inmunoterapia subcutánea se debería prescribir por médicos especialistas con experiencia en ella y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción grave. A B

La búsqueda de alternativas más seguras y convenientes para el paciente ha estimulado el estudio de la eficacia de la **inmunoterapia sublingual**. Dos revisiones sistemáticas concluyeron que es capaz de reducir significativamente las manifestaciones clínicas bronquiales en niños y adolescentes con asma alérgica[115,116], así como en adultos[117]. La mayoría de los ensayos clínicos que demostraron eficacia clínica lo hicieron con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales[117]. B

Más recientemente, un estudio ha mostrado que la adición de la inmunoterapia sublingual con un extracto alergénico estandarizado de ácaros del polvo doméstico a los medicamentos de mantenimiento era capaz de disminuir el número de exacerbaciones asmáticas moderadas o graves en comparación con placebo[118]. Los efectos adversos observados fueron leves, principalmente prurito o edema en mucosa oral e irritación faríngea, aunque muy frecuentes (72 %). B

Por el momento, no existen estudios comparativos coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional y, además, es previsible que no los haya, puesto que la complejidad de su diseño los hace poco viables. No obstante, la inmunoterapia, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, B

aporta como ventajas adicionales sobre la farmacoterapia, el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento[119,120] disminuye el riesgo de aparición de asma en pacientes con rinitis o conjuntivitis alérgica[120,121] o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles[122]. Por último, la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento coste-efectivo comparado con el uso exclusivo del tratamiento farmacológico en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica coexistente con asma[123,124]. B

3.3.3 Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal[125,126] y la neumocócica[127] no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma. A

No obstante, debido a que es una estrategia coste-efectiva, y al elevado riesgo de complicaciones en pacientes con procesos crónicos[128,129], la vacunación antigripal anual debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños. De forma similar, y dado que la población asmática tiene un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva[130,131], diversos documentos de consenso de expertos internacionales[132], nacionales[133] y el mismo Sistema Nacional de Salud[134], recomiendan la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con asma grave[132-134]. Sin embargo, se precisan nuevos estudios para establecer de forma definitiva su indicación. D

3.4 Educación

3.4.1 Objetivos

La educación del paciente asmático constituye un elemento del tratamiento de estos pacientes ya que reduce el riesgo de padecer una exacerbación, aumenta su calidad de vida y disminuye los costes sanitarios[28,135], por lo que forma parte indispensable del tratamiento integral de la enfermedad[136-142]. La educación tiene como principal objetivo proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Ello conlleva una mayor adherencia con el tratamiento y, en consecuencia, un óptimo control de la enfermedad y una mayor autonomía para el paciente. A

3.4.2 Conocimientos y habilidades

Desde un punto de vista práctico[143], la educación debe contemplar dos grandes aspectos: transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades (tabla 3.5).

Respecto a la información que el paciente debe recibir sobre el asma, se deben considerar sus necesidades, sus conocimientos previos, sus creencias, su edad, la gravedad del asma que padece y el grado de implicación necesario en su autocontrol y tratamiento.

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

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

Estas intervenciones deben contemplar[144]: autocuidados por síntomas o monitorización del PEF, planes de acción escritos y revisión regular del control del asma, del tratamiento y de las habilidades por parte del personal sanitario. **B**

Las intervenciones sin planes de acción por escrito son menos efectivas[144,145]. Las acciones sólo informativas son inefectivas[141,144,145]. **B**

En relación a las habilidades a desarrollar, se le adiestrará en la toma de la medicación prescrita, en particular en la técnica de los dispositivos de inhalación que utilice[74-78,146]; en el reconocimiento de las agudizaciones y cómo actuar precozmente; y en la evitación de los desencadenantes alergénicos[147,148].

Programas educativos breves, pero administrados en cada visita del paciente y por personal sanitario adiestrado, han demostrado eficacia en el control actual y futuro[149]. **B**

3.4.3 Plan de acción

El programa educativo debe contemplar la elaboración de planes de acción. Son un conjunto de instrucciones escritas de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad y control de su asma y el tratamiento habitual prescrito. Su principal objetivo es la detección precoz del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión. El grado de control, en los que se basará el plan de acción, se puede evaluar tanto por la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos, como a través del registro domiciliario diario del PEF, dependiendo de las preferencias de los pacientes o del médico[150-152]. Este plan debe constar de dos partes básicas[153-155]: el tratamiento habitual para situa- **B**

Tabla 3.6. Plan de acción en asma

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

ciones de estabilidad clínica y las acciones a realizar en caso de deterioro del asma (tabla 3.6). Éste se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias. **B**

3.4.4 Adhesión terapéutica

La adherencia del paciente a su tratamiento es un factor crítico para alcanzar y mantener el control de la enfermedad. Se estima que en el asma no supera el 50 %[156,157]. Una baja adherencia se asocia a un aumento de la morbimortalidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios[158,159]. **B**

Se han descrito tres tipos de paciente con baja adhesión o cumplimiento: el errático (olvida tomar la medicación); el deliberado (no la toma porque no quiere); y el involuntario (por desconocimiento de la enfermedad o de su tratamiento[160,161]. D

Es imprescindible determinar el grado de adherencia al tratamiento en cada paciente. Dado que la simple anamnesis la sobreestima, se deberían utilizar otros métodos. En la práctica clínica, se recomienda emplear la información obtenida tras la retirada de los fármacos en la farmacia (habitualmente en bases de datos electrónicos) y/o cuestionarios estandarizados cumplimentados por el propio paciente[6]. Respecto a estos últimos, en castellano se dispone de: el genérico Test de Morisky-Green[162,163]; otro genérico pero adaptado a la adherencia a los GCI, The Medication Adherence Report Scale for Asthma (MARS-A)[164]; y el específico de inhaladores, Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI)[165]. Este último permite además orientar el patrón o tipo de incumplimiento (errático, deliberado, o inconsciente). C

El programa de educación deberá incorporar la determinación del nivel de adhesión y promover las oportunas medidas correctoras en caso de baja adherencia y adaptarlas al tipo de paciente incumplidor. D

3.4.5 Otros aspectos a considerar

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

La apropiada concordancia entre las opiniones y expectativas del paciente y su médico es uno de los factores relacionados con el control del asma[166]. C

Se debe animar a los pacientes y sus familias a plantear las dudas y cuestiones que surjan sobre la información facilitada o como resultado de las consultas, y debe darse un tiempo para resolverlas en la siguiente visita[136]. D

Las nuevas tecnologías (telemedicina) podrían servir de ayuda para incrementar el control del asma. No obstante, la evidencia hasta ahora disponible no avala su eficacia[167]. C

Dado que la educación es un proceso continuo y no un evento aislado, cada visita es una oportunidad de revisión, refuerzo y aumento de los conocimientos y habilidades del paciente, por lo que es imprescindible que sea consensuada y consistente entre todo el equipo[139]. D

En la tabla 3.7 se describen las tareas educativas para cada visita. El personal de Enfermería y los farmacéuticos, tras su formación previa, deben participar activamente en la administración y gestión de los programas educativos. La actuación de estos profesionales proporciona resultados similares a los del personal médico[168-171]. **B**

Los talleres educativos constituyen una herramienta útil como complemento a la atención individualizada, siendo más interesante su realización próxima a las épocas en las que los pacientes presentan más síntomas[172]. **C**

Tabla 3.7. Tareas educativas a realizar en cada visita

	Comunicación	Información	Instrucción
Visita inicial	Investigar expectativas Pactar objetivos Dialogar sobre el cumplimiento	Conceptos básicos sobre el asma y el tratamiento	Técnica de inhalación Automonitorización
Segunda visita	Valorar los logros sobre las expectativas 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 automonitarización y el plan de autotratamiento

RECOMENDACIONES

3.1. En pacientes con síntomas de asma, y en cualquiera de los escalones terapéuticos, se recomienda utilizar un agonista β_2-adrenérgico de acción corta (SABA) a demanda para el *alivio rápido* de los mismos. **R1**

3.2. Los SABA, administrados con una antelación de unos 10-15 min, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico. **R1**

3.3. Se recomienda emplear SABA inhalados administrados a demanda para el tratamiento del asma intermitente *(escalón 1)*. **R1**

3.4. El tratamiento de elección en el asma persistente leve *(escalón 2)* es un glucocorticoide inhalado (GCI) a dosis bajas utilizado diariamente. Se puede considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos. **R1**

3.5. En el asma persistente moderada se recomienda como tratamiento de elección la combinación de un GCI a dosis bajas *(escalón 3)* o medias *(escalón 4)* con un agonista β_2-adrenérgico de acción larga (LABA).	**R1**
3.6. En el asma persistente moderada, puede considerarse como alternativa un GCI a dosis bajas *(escalón 3)* o medias *(escalón 4)* asociado a un antagonista de los receptores de los leucotrienos.	**R1**
3.7. La combinación budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda (alivio).	**R1**
3.8. En el asma persistente grave *(escalón 5)* se recomienda como tratamiento de elección un GCI a dosis altas en combinación con un LABA.	**R1**
3.9. En pacientes con *asma persistente grave (escalón 5 o 6)* no controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV_1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 % la adición de tiotropio mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones.	**R2**
3.10. En pacientes con *asma alérgica grave mal controlada,* se debe considerar la utilización de omalizumab.	**R1**
3.11. En el asma grave mal controlada, a pesar de utilizar dosis altas de GCI y un LABA *(escalón 6)*, con o sin otros fármacos de mantenimiento, es necesario considerar la adición de glucocorticoides orales.	**R2**
3.12. La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma.	**R1**
3.13. Debe adiestrarse a los pacientes en la técnica de inhalación de los dispositivos y supervisarla periódicamente.	**R2**
3.14. Se recomienda la deshabituación del tabaquismo en los pacientes fumadores con asma.	**R1**
3.15. En el asma alérgica por ácaros no se recomienda realizar medidas aisladas de control ambiental. Considerar la inmunoterapia con extractos alergénicos estandarizados, priorizando aquellos que tengan la consideración de medicamento registrado (Ej: Inmunoterapia sublingual con extracto alergénico estandarizado de ácaros del polvo doméstico).	**R2**
3.16. En el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante, y se utilicen extractos bien estandarizados, se recomienda la inmunoterapia con alérgenos.	**R1**
3.17. La inmunoterapia con alérgenos debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en la misma. Todas las administraciones de inmunoterapia parenteral y al menos la primera administración de inmunoterapia oral deben realizarse en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible	**R2**

reacción adversa. Cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, se debería priorizar el uso de aquellos extractos alergénicos que tengan la consideración de medicamento registrado con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas.	R2
3.18. Los pacientes con asma deberían seguir un programa de educación formal de su enfermedad. Las acciones únicamente informativas no se han mostrado eficaces.	R1
3.19. Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un plan de acción por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión.	R1
3.20. Es imprescindible determinar el grado de adhesión al tratamiento en cada paciente, ya sea mediante la información obtenida tras la retirada de los fármacos en la farmacia (habitualmente en bases de datos electrónicos) y/o por cuestionarios estandarizados autocumplimentados (test de Morisky-Green, MARS-A o TAI).	R2

Bibliografía

1. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report 1999. CMAJ. 1999; 161(11 Supl): S1-S12.
2. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. J Allergy ClinImmunol. 2007; 119: 344-50.
3. Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, Pavord ID. Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. Prim Care Respir J. 2013; 22: 344-52.
4. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 563-70.
5. Rogers L, Sugar EA, Blake K, Castro M, Dimango E, Hanania NA, et al. American Lung Association Airways Clinical Research Centers. Step-Down Therapy for Asthma Well Controlled on Inhaled Corticosteroid and Long-Acting Beta-Agonist: A Randomized Clinical Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 ;6: 633-643.e1.
6. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
7. Cockcroft DW. As-needed inhaled beta2-adrenoceptor agonists in moderate-to-severe asthma: current recommendations. Treat Respir Med. 2005; 4: 169-74.
8. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, OhlssonSV, et al; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2003; 361(9363): 1071-6.
9. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schatz M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. Respir Med. 2004; 98: 898-905.
10. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 226-35.
11. Adams NP, Bestall JC, LassersonTJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD003135.

12. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, LassersonTJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005(1): CD002738.
13. Koh MS, Irving LB. Evidence-based pharmacologic treatment for mild asthma. Int J ClinPract. 2007; 61: 1375-9.
14. Reddel HK, BelousovaEG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. Prim Care Respir J. 2008; 17: 39-45.
15. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J RespirCrit Care Med. 2001; 164(8 Pt 1): 1392-7.
16. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. J Allergy ClinImmunol. 2001; 107: 937-44.
17. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med. 2005; 352: 1519-28.
18. Rodriguez-Martinez CE, Nino G, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. Pediatric Pulmonology. 2015; 50: 735–46.
19. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. Am J Med. 2005; 118: 649-57.
20. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (5): CD002314.
21. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. N Engl J Med. 2007; 356: 2027-39.
22. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 60-8.
23. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. Allergy. 2006; 61: 737-42.
24. Ni Chroinin M, Greenstone I, LassersonTJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD005307.
25. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. Respir Med. 2002; 96: 432-8.
26. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet. 1994; 343(8904): 1006-8.
27. Dudley T, Parker S, Baldwin R. Clinical inquiries. Is nedocromil effective in preventing asthmatic attacks in patients with asthma? J FamPract. 2004; 53: 927-8.
28. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J RespirCrit Care Med. 2004; 170: 836-44.
29. 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 RespirCrit Care Med. 1996; 153: 1481-8.
30. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. 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.
31. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ. 2000; 320: 1368-73.

32. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4) :CD005533.
33. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. Thorax. 2005; 60: 730-4.
34. Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. Allergy Asthma Proc. 2012; 33: 140-4.
35. O´Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budsonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J RespirCrit Care Med. 2005; 171: 129-36.
36. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet. 2006; 368(9537): 744-53.
37. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006; 129: 246-56.
38. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? EurRespir J. 2005 ;26: 819-28.
39. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med. 2007; 101: 2437-46.
40. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J ClinPract. 2007; 61: 725-36.
41. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12: CD009019.
42. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013; 1: 23-31.
43. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 410-8.
44. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Aust. 2003; 178: 223-5.
45. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD005533.
46. Pieters WR, Wilson KK, Smith HC, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma. Treat Respir Med. 2005; 4: 129-38.
47. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax. 2008; 63: 453-62.
48. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): CD003137.
49. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (1): CD003137.
50. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM.Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; Issue 3. Art. No.: CD010347. DOI: 10.1002/14651858. CD010347.pub2.
51. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD005535.
52. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Jones R, Collier S, Lay-Flurrie J, Frith L, Jacques L, Fletcher JL, Harvey C, Svedsater H, Leather D; Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017;18;390(10109):2247-2255.
53. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. Respir Res. 2011; 12: 38.
54. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. J Allergy ClinImmunol. 1982; 70: 288-98.
55. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. Pulm Pharmacol Ther. 2003; 16: 237-40.
56. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J RespirCrit Care Med. 2000; 162(2 Pt 1): 578-85.
57. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, et al. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. Respiration. 2007; 74: 611-6.
58. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367: 1198-207.
59. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy. 2014; 7: 11-21.
60. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005; 60: 309-16.
61. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. Allergy. 2008; 63: 592-6.
62. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. Curr Med Res Opin. 2007; 23: 2379-86.
63. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane database of systematc reviews. 2014; (1): CD003559.
64. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013; 68: 322-9.
65. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL.The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. Lancet Respir Med. 2014; 2(8): 657-70.
66. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380: 651–9.
67. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. Eur Respir J. 2014 ;44: 239-41.
68. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371: 1198–207.

69. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016; 4: 549-56.
70. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371: 1189–97.
71. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study. Clin Ther. 2016; 38 :2058-2070.e1.
72. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD002160.
73. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarvà M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1428-34.
74. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1--physical and practical considerations. Thorax. 1983; 38: 881-6.
75. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2--Drugs available by the inhaled route. Thorax. 1984; 39: 1-7.
76. Laube BL, Janssens HM, de JonghFH, DevadasonSG, Dhand R, Diot P, et al.; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011; 37: 1308-31.
77. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. Arch Bronconeumol. 2013; 49(Supl.1): 1-14.
78. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler Error Steering Committee. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med. 2013; 107: 37-46.
79. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, ViejoJL; ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. Respir Med. 2013; 107: 495-502.
80. 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.
81. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. J Aerosol Med. 1996; 9: 55-70.
82. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmacokinet. 2004; 43: 349-60.
83. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. Respir Care. 2008; 53: 699-723.
84. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. Respiration. 1998; 65: 195-8.
85. Giner J, Torrejón M, Ramos A, Casan P, Granel C, Plaza V, et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 106-9.
86. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J RespirCrit Care Med. 2007; 175: 783-90.
87. 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.
88. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, RyanGF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. Am J RespirCrit Care Med. 2005; 171: 109-14.
89. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. Chest. 2012; 141: 330-8.
90. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, Forsberg B, Rönmark E. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. Thorax. 2011; 66: 20-5.
91. Jiménez CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez M, Díaz-Maroto JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 35-41.

92. Martinez 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.
93. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. N Engl J Med. 2010; 363: 1139-45.
94. Sims M, Maxwell R, Gilmore A. Short-term impact of the smokefree legislation in England on emergency hospital admissions for asthma among adults: a population-based study. Thorax. 2013; 68: 619-24.
95. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002; 19: 846-52.
96. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007; 62: 1111-8.
97. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000; 55: 921-4.
98. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. N Engl J Med. 2004; 351: 1068-80.
99. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; 92: 420-5.
100. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. Chest. 2005; 127: 1565-71.
101. Orriols R, Abu K, Alday E, Cruz MJ, Gáldiz JB, Isidro I, et al. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 457-74.
102. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K, et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 802-8.
103. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. Clin Exp Allergy. 2003; 33: 1648-53.
104. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. N Engl J Med. 2003; 349: 225-36.
105. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. Allergy. 2008; 63: 646-59.
106. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, Darwin R, Anderson PB, Syed N. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. J Allergy ClinImmunol. 2001; 107: 55-60.
107. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy ClinImmunol. 2003; 111: 169-76.
108. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (1): CD001563.
109. Portnoy J, Miller JD, Williams PB, Chew GL, Miller JD, Zaitoun F, et al.; Joint Taskforce on Practice Parameters; Practice Parameter Workgroup. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111: 465-507.
110. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD001186.
111. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; (8): CD001186.
112. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med. 1997; 336: 324-31.
113. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1129-36.

114. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Álvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. ClinExp Allergy. 2004; 34: 527-31.
115. Olaguibel JM, Álvarez MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005; 15: 9-16.
116. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. Allergy. 2008; 63(10): 1280-91.
117. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. JAMA. 2013; 309: 1278-88.
118. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315(16): 1715-25.
119. Durham SR, Walker SM, VargaEM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med. 1999; 341: 468-75.
120. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al.; The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007; 62: 943-8.
121. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatric Allergy and Inmunology. 2017; 28(1): 18-29.
122. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. ClinExp Allergy. 2001; 31: 1392-7.
123. Nasser S, Vestenbæk U, Beriot-Mathiot A, Poulsen P. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. Allergy. 2008; 63: 1624-9.
124. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. J Allergy ClinImmunol. 2013; 131: 1084-91.
125. Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misirligil Z. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. J Asthma. 2004; 41: 279-83.
126. Christy C, Aligne CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations. Arch Dis Child. 2004; 89: 734-5.
127. Sheikh A, Alves A, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; (1): CD002165.
128. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Eng J Med. 2000; 342: 232-9.
129. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA Jr, Sirivichayakul C, Quiambao BP, et al. Vaccine for Prevention of Mild and Moderate-to-Severe Influenza in Children. N Eng J Med. 2013; 369: 2481-91.
130. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med. 2005; 352: 2082-90.
131. Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. Thorax. 2010; 65: 698-702.
132. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. Ann Intern Med. 2016; 164(3): 184-94.
133. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Peréz-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, Morató ML, Rodríguez A, Barberán J, Domínguez Hernández V, Linares Rufo M, Jimeno Sanz I, Portolés JM, Sanz

Herrero F, Espinosa Arranz J, García-Sánchez V, Galindo Izquierdo M. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. Rev Esp Quimioter. 2013; 26: 232-52.
134. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf
135. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. Epidemiology. Thorax. 2006; 61: 722-8.
136. GINA2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 20015).
137. Hughes DM, McLeod M, Garner B, GoldbloomRB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. Pediatrics. 1991; 87: 54-61.
138. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural self-management program for children. Patient Educ Couns. 1993; 22: 141-52.
139. Van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, van Herwaarden CL, Seydel ER. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. Patient EducCouns. 2001; 43: 161-9.
140. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
141. Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
142. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2014; 69(Suppl 1): 1-192.
143. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, eds. Manual of asthma management. WB Saunders; 1995: 378-92.
144. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1): CD001117.
145. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (informationonly) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD001005.
146. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011; 105: 930-8. Erratum in: Respir Med. 2012; 106: 757. Del Donno, Mario [corrected to Del Donno, Mario].
147. Haynes RB1, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD000011.
148. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. En: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, YaffeSJ, editors. Developmental aspects of health compliance behavior. Hittsdale, NS: Lawrence Associate; 1993. pp. 303-33.
149. Plaza V, Peiró M, Torrejón M, Fletcher M, López-Viña A, Ignacio JM, et al.; PROMETHEUS Study Group. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. Eur Respir J. 2015: 46; 1298-307.
150. Abramson MJ, Bailey MJ, CouperFJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al.; Victorian Asthma Mortality Study Group. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 12-8.
151. Douglass J, Aroni R, Goeman D, Stewart K, Sawyer S, Thien F, et al. A qualitative study of action plans for asthma. BMJ. 2002; 324: 1003-5.

152. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax. 2004; 59: 922-4.
153. Lahdensuo A. Guided self management of asthma-how to do it. BMJ. 1999; 319: 759-60.
154. Côté J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. Am J RespirCrit Care Med. 2001; 163: 1415-9.
155. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax. 2004; 59: 94-9.
156. Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. Thorax. 1995; 50(12): 1274-9.
157. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. J Asthma. 2010; 47(2): 162-5.
158. Horn CR, Clark TJ, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. Respir Med. 1990; 84(1): 67-70.
159. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ESC, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. Respir Med. 2012; 106(3): 338-43.
160. Hyland M. Types of noncompliance. Eur Respir Rev. 1998; 8: 255-9.
161. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. Allergy. 2002; 57s: 48-57.
162. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24(1): 67-74.
163. Val A, Amorós G, Martínez P, Fernández ML, León M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. Aten Primaria. 1992; 10(5): 767-70.
164. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Horne R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2009; 103(4): 325-31.
165. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosio BG, Entrenas LM, López-Viña A, Perez de Llano L, Gutierrez-Pereyra F, Tarragona E y Palomino R. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliver 2015 Jul 31. [Epub ahead of print].
166. Urrutia I, Plaza V, Pascual S, Cisneros C, Entrenas LM, Luengo MT, et al. Asthma control and concordance of opinions between patients and pulmonologists. J Asthma. 2013; 50(8): 877-83.
167. Van der Meer V, Bakker MJ, van den Hout WB, RabeKF, SterkPJ, Kievit J; SMASHING (Self-Management in AsthmaSupportedby Hospitals, ICT, Nursesand General Practitioners) Study Group. Internet-based self-management plus education compared with usual care in asthma: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 151: 110-20.
168. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven C, Schechtman KB. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. Am J RespirCrit Care Med. 2003; 168: 1095-9.
169. Borgmeyer A, Gyr PM, Jamerson PA, Henry LD. Evaluation of the role of the pediatric nurse practitioner in an inpatient asthma program. J Pediatr Health Care. 2008; 22: 273-81.
170. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. J Asthma. 2013; 50: 302-9.
171. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, ElbersRG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2: CD009296.
172. Cano G, Dastis C, Morales I, Manzanares ML, Fernández A, Martín L. Ensayo clínico aleatorio para evaluar la eficacia de una intervención educativa desarrollada en atención primaria sobre asmáticos adultos. Aten Primaria. 2014; 46: 117-39.

4. Exacerbación asmática

Las exacerbaciones (agudizaciones, ataques o crisis) son episodios de empeoramiento de la situación basal del paciente que requieren modificaciones en el tratamiento. Deben identificarse clínicamente por cambios en los síntomas, o en la medicación de alivio, o en la función pulmonar respecto a la variación diaria de un paciente en concreto. Retrospectivamente, también podrían identificarse por un incremento de la dosis del tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días[1]. C

Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de **instauración lenta** (normalmente en días o semanas) y las de **instauración rápida** (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes[2,3]. Las de instauración lenta (más del 80 % de las que acuden a Urgencias) se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por incumplimiento terapéutico; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta. Mientras que las de instauración rápida se deben a alérgenos inhalados, fármacos (AINE o β-bloqueantes), alimentos (por alergia alimentaria, especialmente, leche y huevo en la infancia y panalérgenos relacionados con proteínas transportadoras de lípidos en frutos secos, frutas y vegetales; o por aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es la broncoconstricción y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con mayor riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es más favorable y rápida. C

La intensidad de las exacerbaciones es variable cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente, y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida. Los factores que incrementan la probabilidad de padecer crisis de asma de riesgo vital se muestran en la tabla 4.1[4,6]. Se han descrito tres fenotipos de asma de riesgo vital[7]. No obstante, por el momento, su identificación no conlleva acciones terapéuticas diferenciadas. C

Tabla 4.1. Factores que predisponen al asma de riesgo vital

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

UCI: unidad de cuidados intensivos.

4.1 Evaluación de la gravedad

La gravedad de la exacerbación determina el tratamiento y, por lo tanto, es esencial hacer una evaluación rápida inicial del paciente. **D**

La valoración de la crisis se realiza en dos etapas[8]: **D**

- **Inicial (o estática)**. Sus objetivos son: identificar a los pacientes con factores de riesgo vital (tabla 4.1); identificar los signos y síntomas de compromiso vital (tabla 4.2); y medir de forma objetiva el grado de obstrucción al flujo aéreo mediante la determinación del FEV_1 o del PEF y su repercusión en el intercambio gaseoso.
- **Tras la respuesta al tratamiento (o evaluación dinámica)**. Sus objetivos son: comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales; y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

La breve anamnesis inicial orientará sobre el origen asmático de los síntomas, la duración de la crisis y el tratamiento previo. La presencia de signos o síntomas de riesgo vital e inminencia de parada cardiorrespiratoria (alteración del sensorio o de la conciencia, bradicardia, hipotensión, cianosis, tórax "silente" o agitación psicomotriz) obligan a considerar la posibilidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El resto de signos y síntomas (tabla 4.2) tienen una utilidad escasa, debido a la correlación pobre con el grado de obstrucción y a la gran variabilidad en su interpretación[9]. **C**

La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV_1) o con medidor de flujo espiratorio máximo (PEF) permite determinar la gravedad inicial y evaluar la respuesta al tratamiento. En función de los valores **C**

Tabla 4.2. Evaluación de la gravedad de la exacerbación asmática

	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria
Disnea	Leve	Moderada-intensa	Muy intensa
Habla	Párrafos	Frases-palabras	
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	> 20-30	
Frecuencia cardiaca (x')	< 100	> 100-120	Bradicardia
Uso musculatura accesoria	Ausente	Presente	Movimiento paradójico toracoabdominal
Sibilancias	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	Normal	Normal	Disminuido
Pulso paradójico	Ausente	> 10-25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)
FEV_1 o PEF (valores referencia)	> 70 %	< 70 %	
SaO_2 (%)	> 95 %	90-95 %	< 90 %
PaO_2 mm Hg	Normal	80-60	< 60
$PaCO_2$ mm Hg	< 40	> 40	> 40

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO_2 Saturación de oxihemoglobina; PaO_2: presión arterial de oxígeno; $PaCO_2$: presión arterial de anhídrido carbónico.

obtenidos se considera: **exacerbación leve**, si el FEV_1 o PEF es igual o superior al 70 % de su valor teórico o mejor valor personal previo respectivamente; **moderada**, si el FEV_1 o el PEF están entre el 70 y el 50 %; y **grave**, si estos valores son inferiores al 50 %. Se estima que la respuesta funcional al tratamiento es satisfactoria cuando el FEV_1 o el PEF son superiores al 45 % del valor predicho y el PEF se incrementa un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos del inicio del tratamiento[10]. La respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo es el principal factor pronóstico en la valoración de la crisis. **C**

La medición de la saturación del O_2 mediante pulsioximetría es necesaria en todos los pacientes con FEV_1 o PEF menor del 50 % de su valor teórico, para descartar hipoxemia y determinar la necesidad de aporte de oxígeno. La gasometría arterial tiene utilidad en aquellos pacientes cuya saturación no se puede mantener por encima del 90 % a pesar de la oxigenoterapia[11]. **D**

La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el electrocardiograma, están indicadas en aquellas situaciones en que la presencia de síntomas como fiebre, dolor o disnea intensa, sugieran la presencia de complicaciones como neumotórax o infección respiratoria de vías bajas o cuando la respuesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no sea la adecuada[12]. **D**

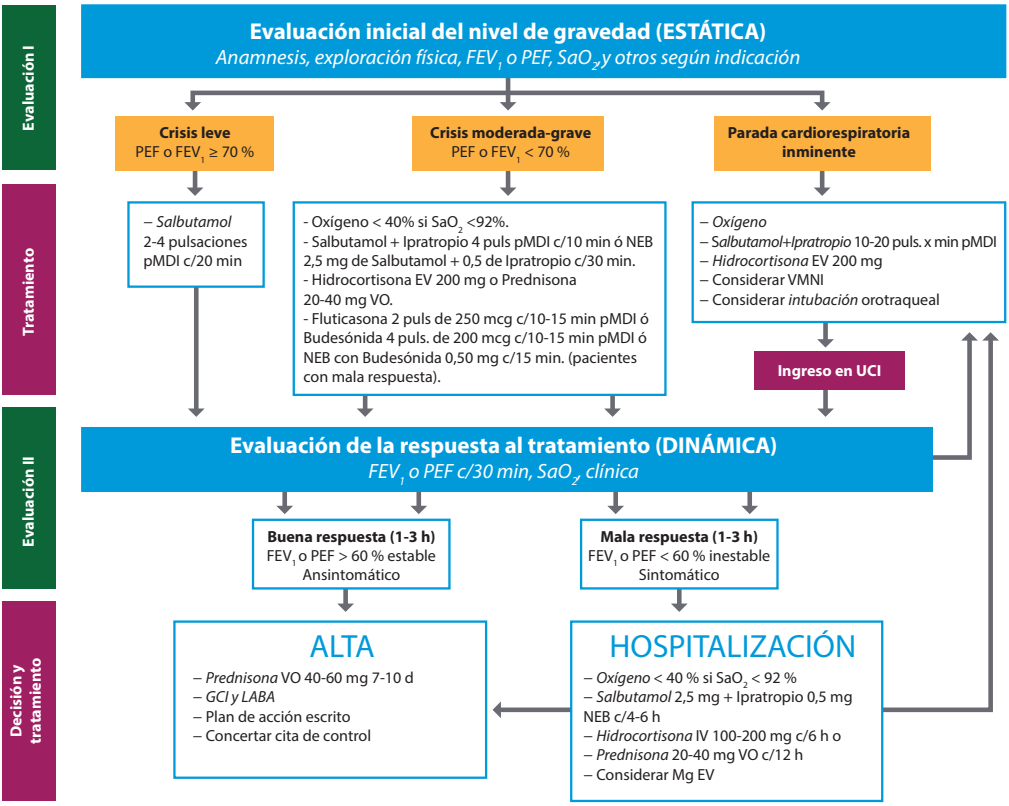

Figura 4.1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto[13].

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO_2: saturación de oxihemoglobina; pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada; LABA: agonista β_2-adrenérgico de acción larga

4.2. Tratamiento

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

4.2.1. Exacerbación leve

En la práctica es difícil diferenciar las exacerbaciones leves de una pérdida de control transitoria, ya que los cambios estarán próximos al rango de variación normal del paciente concreto[1].

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

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas β_2-adrenérgicos	Salbutamol o Terbutalina	- 4-8 pulsaciones (100 µg /pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) - 10-15 mg/hora (NEB continua)
Agonistas β_2-adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	- 200 µg IV en 20 min seguido por 0,1-0,2 µg/kg/min.
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	- 4-8 pulsaciones (18 µg /pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Hidrocortisona	- 20-40 mg c/12 h (VO) - 100-200 mg c/6 h (EV)
Glucocorticoides inhalados	Propionato de fluticasona Budesónida	- 2 pulsaciones (250 µg/ pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 800 µg c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		- 2 g a pasar en 20 min (EV)
Sulfato de magnesio inhalado		- 145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		- 6 mg/kg a pasar en 30 min seguido por 0,5-0,9 mg/kg/h

pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada; h: hora.

C

Las crisis más leves pueden tratarse, además de en los Servicios de Urgencias hospitalarios, en casa por el propio paciente y en centros de Atención Primaria siempre que se asegure una correcta valoración clínica y funcional respiratoria, y de la respuesta al tratamiento en las primeras 2 horas.

Los pacientes con planes de acción por escrito para actuar ante la pérdida de control, con registros domiciliarios de PEF, utilizan una estrategia excelente en el manejo de exacerbaciones leves, ya que la pueden aplicar precozmente[14]. Para ello tienen que estar entrenados para la identificación de los indicadores precoces de una exacerbación y actuar de forma inmediata según el Plan de Acción que tengan señalado, que debe incluir las medidas a tomar, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

La pauta de tratamiento a seguir no depende del lugar en donde se atiende al paciente. Debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas β_2-adrenérgicos de acción rápida (salbutamol o terbutalina) (SABA), glucocorticoides orales y oxígeno, si lo precisa. No es necesario añadir bromuro de ipratropio en crisis leves, ni deben prescribirse antibióticos de forma rutinaria.

Los ***agonistas*** β_2***-adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)*** son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. Se emplea **salbutamol** (o **terbutalina**, sin diferencia entre ellos) a dosis de 200 a 400 µg con cámara de inhalación (de 2 a 4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora[15,16]. La falta de respuesta, en los casos de manejo extrahospitalario obliga a una derivación a un Servicio de Urgencias hospitalario. Cuando la respuesta es buena, se continúa con **salbutamol** a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis. **A**

Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, PEF superior al 80 % del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos.

El uso de **glucocorticoides sistémicos** acelera la resolución de las exacerbaciones y previene las recaídas[17]. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible[18,19], especialmente si: **A**

a) No se consigue una reversión de la obstrucción pulmonar con SABA inhalados.
b) El paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales.
c) El paciente ha tratado ya su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas sin éxito.
d) Existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales.

La dosis diaria es de 0,5 a 1 mg de *prednisona*/kg (o su equivalente de otros esteroides) del peso ideal, máximo 50 mg, manteniendo la misma dosis entre 5 a 10 días, suspendiéndola sin necesidad de reducción progresiva con el fin de conseguir una mejoría más rápida y evitar así las recaídas precoces[19,20]. **A**

Cuando la respuesta a las primeras dosis del tratamiento broncodilatador inhalado es satisfactoria, no es necesaria la derivación hospitalaria. Hay que instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento posterior, la revisión de su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación en asma[21,22]. **D**

4.2.2 Exacerbación moderada-grave

La primera medida es la administración de oxígeno sin demora, mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a un flujo que permita conseguir una saturación superior a 90 % (95 % en embarazadas o patología cardiaca concomitante)[23]. **A**

En pacientes con mayor grado de obstrucción hay que ser cuidadosos con la administración de oxígeno a flujo alto. Es preferible alcanzar saturaciones en torno a 93-95 % que del 100 %[23]. **B**

Los ***agonistas*** β_2***-adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)*** constituyen el tratamiento broncodilatador de primera línea. Tanto las dosis como los intervalos de administración deberán individualizarse en función del sistema de administración elegido y la respuesta terapéutica. Hay evidencia de que el sistema más costo-efectivo es la utilización de cartucho presurizado con cámara de inhalación[24]; sin embargo, ésta es menor en los pacientes con crisis muy graves. **A**

Respecto a la terapia nebulizada, hay controversia respecto a si debe utilizarse de forma continua o intermitente. Una primera revisión no encontró diferencias significativas entre ambas modalidades al determinar la función pulmonar o la posibilidad de ingreso[25], datos no corroborados por otros estudios[26]. Una aproximación práctica puede ser realizar nebulización continua al inicio hasta estabilizar al paciente, para continuar con terapia intermitente. **D**

No hay evidencia que apoye el uso de una vía distinta a la inhalatoria para la administración de la medicación broncodilatadora[27], debiendo reservarse la vía intravenosa para pacientes bajo ventilación mecánica o cuando no hay respuesta a la inhalatoria. **A**

Tampoco se han identificado efectos beneficiosos al añadir a la terapia inhalada medicación intravenosa[27]. **B**

El uso de adrenalina parenteral (subcutánea o intravenosa) no está indicado en el tratamiento de la exacerbación, salvo que ésta se produzca en el contexto de una anafilaxia. En aerosol, es preciso utilizar dosis superiores a 2 mg, equivalentes a 5 mg de salbutamol, ya que dosis inferiores resultan ineficaces[28].

La utilización de **bromuro de ipratropio**, en la fase inicial de las exacerbaciones moderadas o graves de forma simultánea a un SABA, se asocia a un incremento mayor de la función pulmonar (estimada por FEV_1 o PEF) y a un descenso de las hospitalizaciones, en comparación con el empleo de solo SABA[29,30]. **A**

Los ***glucocorticoides sistémicos*** aceleran la resolución de la crisis y evitan las recidivas[19,31,32]. Deben prescribirse de forma precoz, en la primera hora del tratamiento en Urgencias, ya que su efecto comienza a las 4-6 horas tras su administración. Están especialmente indicados si no hay una mejoría tras la primera dosis de SABA, si el paciente ya estaba tomándolos, o si tenía antecedentes de crisis anteriores en las que los hubiera requerido. **A**

La vía de administración de elección de los glucocorticoides es la oral, al ser tan efectiva[33], rápida, menos invasiva y más económica que la intravenosa[34,35]. La vía intravenosa se reserva cuando el paciente tiene una disnea tan intensa que le impide la deglución, presenta vómitos o se encuentra sometido a ventilación mecánica (invasiva o no). **A**

La dosis diaria es de 50 mg de prednisona en forma de dosis única matutina o 400 mg de hidrocortisona (100 mg cada 6 horas)[18] durante 5-7 días, no siendo precisa una retirada gradual[36,37], especialmente si ya se han iniciado los glucocorticoides inhalados. **B**

El uso precoz, a dosis altas, de **glucocorticoides inhalados,** en la primera hora de la asistencia, reduce las necesidades de ingreso hospitalario de forma similar a la vía sistémica[32]. **A**

Su empleo no evita el uso de glucocorticoides sistémicos, pero añadidos a éstos, muestran una reducción aún mayor del número de ingresos[32]. No hay evidencia suficiente para recomendarlos en lugar de los sistémicos. **B**

Las ***teofilinas*** no deben emplearse en la agudización por la menor eficacia comparada con salbutamol y su menor seguridad[38].

La administración de ***sulfato de magnesio*** de forma rutinaria no está indicada, aunque en pacientes seleccionados, con obstrucción grave (FEV_1 25-30 % del teórico) o hipoxemia persistente, una dosis única de 2 g en perfusión reduce la necesidad de hospitalización[39-41]. **A**

Una revisión amplia sobre el efecto del sulfato de magnesio nebulizado[42] mostró solo una mejora de la función pulmonar en la exacerbación asmática grave del adulto añadido a SABA inhalados. **B**

El **heliox** no tiene un lugar en el tratamiento rutinario de la exacerbación, aunque puede considerarse en pacientes que no respondan al tratamiento habitual[43,44], particularmente cuando se utiliza para nebulizar SABA[45]. **B**

Respecto a los antagonistas de los leucotrienos, tanto por vía oral como intravenosa, no existen datos que respalden su uso. No existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya clara clínica de infección respiratoria.

4.2.3 Fracaso del tratamiento

En caso de persistencia de insuficiencia respiratoria refractaria o síntomas o signos de exacerbación grave a pesar del tratamiento, existe la posibilidad de utilizar la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Existe una evidencia creciente sobre la utilidad de la VMNI en la exacerbación asmática, al mejorar la obstrucción (por efecto directo de la presión positiva o por contribuir a una mejor distribución de los aerosoles), la frecuencia respiratoria y la disnea[46]. **C**

4.3 Criterios de hospitalización

La decisión de ingreso debe realizarse en las tres primeras horas de inicio del tratamiento de la crisis porque, más allá de este periodo, no se suele incrementar de manera significativa el nivel de broncodilatación ya conseguido[10]. **C**

Aunque la evaluación del estado clínico y función pulmonar realizada en la primera hora de evolución en Urgencias ya permite predecir la necesidad de hospitalización[47,48]. **B**

Los pacientes que tras haber recibido un tratamiento correcto para el nivel de gravedad de la crisis permanezcan sintomáticos, o requieran aporte de oxígeno para mantener una saturación superior al 92 % o muestren una reducción de la función pulmonar (FEV_1 o PEF menores del 40 % de su teórico), deben ser hospitalizados[49]. **D**

Los pacientes que no cumplan esos criterios podrán ser dados de alta tras un periodo de observación clínica, no menor de 60 minutos, para comprobar que se mantienen en situación estable[49,50]. **B**

4.4 Criterios de alta hospitalaria

No existe ningún parámetro funcional que defina cuándo un paciente debe ser dado de alta, aunque un PEF por debajo del 75 % y una variabilidad superior al 25 % se asocian con una mayor tasa de reingresos[51]. **B**

El paciente puede ser dado de alta cuando mantiene un tratamiento que puede realizar en su domicilio, tiene síntomas escasos y ha reducido la necesidad de medicación de alivio[51].

Antes del alta debería realizarse un plan educativo mínimo que incluya comprobación de la técnica de inhalación y administración de un Plan de Acción por escrito (capítulo 3.4.3). Así mismo, se concertará visita con su médico habitual antes de siete días[22]. **D**

RECOMENDACIONES

4.1. La evaluación de cualquier exacerbación de asma debe incluir la identificación de signos y antecedentes de crisis de riesgo vital y la utilización de medidas objetivas (PEF o espirometría) para cuantificar el grado de obstrucción al flujo aéreo (evaluación estática). **R2**

4.2. En pacientes con una crisis asmática se recomienda considerar la respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo para valorar la conducta a seguir (evaluación dinámica).	**R2**
4.3. En las crisis asmáticas se recomienda el tratamiento con fármacos agonistas β_2-adrenérgicos de inicio rápido y acción corta (SABA).	**R1**
4.4. En la exacerbación moderada-grave se recomienda administrar precozmente glucocorticoides sistémicos y oxígeno a la mínima concentración que permita una SaO_2 > 90 %.	**R1**
4.5. Antes del alta hospitalaria debe realizarse un plan educativo mínimo que incluya la comprobación de la técnica de inhalación y administración de un Plan de Acción por escrito.	**R1**

Bibliografía

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Controland Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 59-99.
2. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002; 19: 846-52.
3. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy. Acad Emerg Med. 1998; 5: 695-701.
4. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1804-9.
5. 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.
6. Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagi S, et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. Eur Respir J. 2006; 28: 296-302.
7. Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz JA, Crespo A, Plaza V; High Risk Asthma Research Group. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis. Allergy. 2015; 70(9): 1139-47.
8. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagí S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevencióny el Tratamiento de la exacerbación Asmática. Arch Bronconeumol. 2010; 46: s2-s20.
9. McFadden ER, Kisser R, De Groot WJ, Acute bronchial Asthma: relations between clinical and physiological manifestations. Engl J Med. 1973; 288: 221-5.
10. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response in acute asthma patients in the emergency department. Chest. 1998; 114: 1016-21.
11. Carruthers DM, Harrisson BD. Arterial Blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma?.Thorax. 1995; 50: 186-8.
12. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in adults. A review. Chest. 2004; 125: 1081-02.
13. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. J Asthma. 2013; 50: 302-9.

14. Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. Eur Respir J. 2013; 41: 53-9.
15. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol. 1995; 75: 41-7.
16. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (2): CD000052.
17. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; (1): CD002178.
18. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001740.
19. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (3): CD000195.
20. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment exacerbation; a randomized study. Intern Med. 2000; 39: 794-7.
21. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. Thorax. 2002; 57: 869-74.
22. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (3): CD003000.
23. Rodrigo GJ, Rodriguez-Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen in paCO2 and peak expiratory flow rate in acute Asthma. A randomized trial. Chest. 2003; 124: 1312-7.
24. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (9): CD000052.
25. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. Chest. 2002; 122: 160-5.
26. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; (4): CD001115.
27. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo Jr CA, Rowe BH. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (12): CD010179.
28. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. Am J Emerg Med. 2006b; 24: 217-22.
29. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Thorax 2005; 60: 740-6.
30. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH.Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; Issue 1. Art. No.: CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.
31. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; (1): CD001740.
32. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD002308.
33. Nowak R, Emerman CH, Hanrahanc JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. Am J Emerg Med. 2006; 24: 259-67.
34. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus?. JAMA 1988; 260: 527-9.
35. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet. 1986; 1(8474): 181-4.
36. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med. 1987; 147: 2201-3.

37. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of "abruptly stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma. Respir Med. 1995; 89: 101-4.
38. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (12): CD002742.
39. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; (1): CD001490.
40. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. West J Med. 2000; 172(2): 96.
41. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. Pulm Pharmacol Ther. 2010; 23: 432-7.
42. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (12): CD003898.
43. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (4): CD002884.
44. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Anaesthesia. 2007; 62: 34-42.
45. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven β2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 112(1): 29-34.
46. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. J Crit Care. 2014; 29: 586-93.
47. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, Linden C, Manno MM. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. J Intensive Care Med. 2003; 18: 275-85.
48. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma?. Respir Med. 2004; 98: 777-81.
49. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. Can Respir J. 1996; 3: 322-4.
50. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes?. Proc Am Thorac Soc. 2009b; 6: 386-93.
51. Pearson MG, Ryland I, Harrison BD. National audit of acute severe asthma in adults admitted to hospital. Standards of Care Committee, British Thoracic Society. Qual Health Care. 1995; 4: 24-30.

5. Tratamiento del asma del niño

5.1 Tratamiento de mantenimiento

5.1.1 Fármacos

Glucocorticoides inhalados (GCI). En niños mayores de 3 años la eficacia de los GCI está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, por lo que constituye la primera línea de tratamiento[1]. **A**

Los lactantes y preescolares tratados con GCI presentan menos episodios de asma/sibilancias frente a placebo (NNT = 7)[2], obteniendo una mejor respuesta al tratamiento aquellos con factores de riesgo para desarrollar un asma persistente (Índice Predictivo de Asma [IPA])[3,4], siendo limitada la respuesta en las sibilancias episódicas inducidas por virus[5]. Se recomienda realizar un ensayo terapéutico y valorar la respuesta[6]. **A**

El tratamiento continuo o intermitente con GCI no modifica la historia natural de la enfermedad[5,7]. **B**

El tratamiento intermitente con dosis altas de GCI utilizado de forma precoz al inicio de los síntomas en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas moderadas-graves y con factores de riesgo (IPA +) ha demostrado eficacia al reducir la gravedad y duración de las exacerbaciones, pero se precisan más estudios que evalúen la seguridad del fármaco[10-12].

Los GCI a las dosis habituales son fármacos seguros para el tratamiento del asma en niños, si bien la talla final de los niños tratados con GCI durante un periodo prolongado es menor, siendo este efecto dosis-dependiente[13]. **B**

El tratamiento durante 5 años con 200 µg de propionato de fluticasona no tiene efectos negativos en la densidad mineral ósea[14].

Tabla 5.1. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados habitualmente utilizados en los niños (µg/día)

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesónida	≤ 200	201-400	> 401
Fluticasona propionato	≤ 100	101-250	> 251

Las dosis equipotenciales de GCI en el niño se muestran en la tabla 5.1 **D**

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT). Su eficacia está demostrada en el control del asma infantil, y aunque su capacidad antinflamatoria y eficacia en estudios clínicos es menor que la de los GCI[15,16], la efectividad mejora en ensayos en la vida real debido a su buen perfil de cumplimiento terapéutico[17]. **A**

En niños atópicos menores de 3 años con sibilancias recurrentes se ha demostrado eficaz en reducir el número de episodios, mejorar la función pulmonar y disminuir el óxido nítrico exhalado[18]. **C**

Su asociación con los GCI permite no incrementar la dosis de estos y mejorar el control de los síntomas[19,20]. Además, los ARLT podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente[21]. **B**

Montelukast, en monoterapia o en combinación con GCI, es más eficaz que la administración del GCI solo o con agonistas β_2-adrenérgicos de acción larga (LABA), para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 6 a 18 años[22].

Cromonas. La eficacia del tratamiento a largo plazo no es superior a la del placebo, por lo que no se utilizan en población infantil[23]. **A**

Asociación de LABA y GCI. Su utilización está autorizada por encima de los 4 años de edad. Es seguro si se administra asociado a un GCI y nunca en monoterapia[24,25]. **B**

Un estudio demostró una disminución de las exacerbaciones y necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesónida administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento, como de alivio, (estrategia MART)[26].

En dos estudios en niños con asma persistente no controlada con dosis bajas de CGI, añadir un LABA fue más efectivo en el control clínico y en la función pulmonar que doblar la dosis de CGI[27,28]. No obstante, hay que valorar la heterogeneidad de respuesta individual frente a GCI, ARLT y LABA[29-31], por lo que es necesario monitorizar la respuesta al tratamiento en niños con asma no controlada con GCI. **B**

Una revisión sistemática sobre 3 ensayos clínicos en más de 900 niños de 6-11 años confirma que el tiotropio Respimat® es eficaz y bien tolerado como tratamiento añadido a una combinación GCI-LABA en niños de 6-11 años con asma moderada-grave sintomática[32].

Teofilinas. Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia son menos efectivos que los GCI, si bien su función antiinflamatoria permite que puedan utilizarse de forma asociada al GCI en casos de asma persistente grave[33]. **B**

Anticuerpos monoclonales anti-IgE. Diversos estudios han mostrado eficacia terapéutica (disminución de la dosis de GCI, mejoría de la calidad de vida, reducción de las crisis y las hospitalizaciones) en niños mayores de 6 años con asma alérgica persistente moderada o grave, insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA[34]. En un estudio en vida real en niños con asma alérgica grave, al quinto mes de tratamiento con omalizumab se observó mejoría en el control del asma, reducción de las tasas de exacerbaciones e ingresos y de las dosis de GCI[35]. **B** **A**

Inmunoterapia (IT). Cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente y en pacientes sensibilizados adecuadamente seleccionados, este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de alivio y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)[36].

Además, la IT previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños con rinitis[37]. **B**

5.1.2 Tratamiento según nivel de gravedad y el grado de control

La clasificación del asma por gravedad (tabla 2.13) se realiza en pacientes sin tratamiento para elegir el de mantenimiento inicial. Posteriormente, las modificaciones se realizarán de forma escalonada, ajustando la medicación según el control actual de los síntomas, valorando el riesgo futuro y teniendo en cuenta la edad del niño (tablas 5.2 y 5.3). En niños mayores de 3 años, para facilitar la evaluación de los síntomas, pueden utilizarse cuestionarios clínicos como el test de CAN (Control del Asma en Niños [tabla 2.14]) o el C-ACT (Childhood Asthma Control Test). **D**

Los niños con asma episódica ocasional deben usar broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento. Los niños con asma episódica frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón 2 (GCI a dosis bajas o ARLT) y, si no se controlan, se subirá el tratamiento hasta lograr el control. Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento en el escalón 3. En los niños con asma grave es preferible iniciar el tratamiento en el escalón 5 y en cuanto se logre el control bajar de escalón (*step down*) buscando la dosis mínima efectiva[38-40]. El grado de control y el nivel del tratamiento deben evaluarse cada tres meses. **B**

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

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

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2-adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide. *Fuera de indicación.

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

			Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
- Grado de control +	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.		1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		Considerar Inmunoterapia	2	**GCI dosis baja** o ARLT	
			3	**GCI dosis medias** o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental.		4	**GCI dosis medias + LABA** o GCI dosis media + ARLT	
			5	**GCI dosis altas + LABA** Si no control añadir: ARLT, teofilina o tiotropio	
			6	GC oral omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2-adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

5.2 Evaluación y tratamiento de la exacerbación

5.2.1 Evaluación de la gravedad

Se debe considerar: el tiempo de evolución de la crisis, tratamiento administrado previamente, tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo y existencia de enfermedades asociadas y factores de riesgo (intubación previa, hospitalización en el año anterior, uso de glucocorticoides orales, etc.). D

La valoración de la gravedad se basa fundamentalmente en **criterios clínicos** (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracciones del músculo esternocleidomastoideo). Aunque ninguna escala clínica está bien validada[41], el Pulmonary Score (tabla 5.4)[42] es sencillo y aplicable a todas las edades. Los síntomas junto con la saturación de oxígeno (SaO_2) permiten completar la estimación de la gravedad del episodio (tabla 5.5). C

Tabla 5.4. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños*[43]

Puntuación	Frecuencia respiratoria < 6 años	Frecuencia respiratoria ≥ 6 años	Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

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

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

	Pulmonary Score	SaO_2
Leve	0-3	> 94 %
Moderada	4-6	91-94 %
Grave	7-9	< 91 %

SaO_2: saturación de oxihemoglobina.

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

5.2.2 Fármacos

Agonistas β_2-adrenérgicos inhalados de acción corta (SABA). Son la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios[43]. Se deben administrar preferentemente con un inhalador presurizado con cámara espaciadora, ya que esta forma de administración es tan efectiva como la de los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma[44-46]. **A**

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales[47]. El fármaco más utilizado es **salbutamol,** disponible en solución para nebulizar y en inhalador presurizado. Este último, debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 µg hasta conseguir la respuesta. En crisis leves, una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente y en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones. **A**

Los SABA nebulizados deben restringirse sólo para los casos en los que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SaO_2. La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la nebulización intermitente, en iguales dosis totales administradas[48,49]. **B**

Bromuro de ipratropio. Añadir dosis frecuentes, cada 20 minutos, de bromuro de ipratropio durante las 2 primeras horas, en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no responda al tratamiento inicial con SABA, se ha mostrado eficaz y seguro[50,51]. La dosis nebulizada es de 250 µg en menores de 30 kg y 500 µg en mayores de 30 kg. La dosis con cámara de inhalación es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones). El efecto máximo, que no se mantiene, se produce en las primeras dosis, por lo que sólo debe usarse en las primeras 24-48 horas. **A**

En los lactantes, su uso en combinación con los SABA inhalados se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves[52]. **B**

Glucocorticoides sistémicos. La eficacia de los glucocorticoides sistémicos en preescolares con episodios agudos de sibilancias leves a moderadas, por infecciones víricas, está cuestionada; por lo que su uso debería restringirse a las crisis más graves (1-2 mg/kg/día[6,53]. En mayores de 5 años, han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente[54], siendo la vía oral la de elección frente a la endovenosa o intramuscular[55,56]. Deben administrarse en las crisis graves y pueden considerarse en las crisis moderadas si no se obtiene suficiente mejoría con los broncodilatadores o si el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución[57,58]. **A**

Glucocorticoides inhalados (GCI). Aunque en una revisión el uso precoz de altas dosis de GCI en la crisis reduce la necesidad de hospitalización en pacientes que no recibieron glucocorticoides sistémicos[59], no hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso GCI como tratamiento alternativo o adicional a los glucocor- **B**

ticoides sistémicos para el tratamiento de las crisis asmáticas y hacen falta más estudios con muestras mayores y buena calidad metodológica, y que incluyan un análisis de coste-eficacia[59,60]. B

Sulfato de magnesio. Se puede utilizar en las crisis graves que no han respondido al tratamiento inicial[61,62]. Se administra por vía intravenosa en una sola dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en 20 minutos. A

5.2.3 Pautas terapéuticas

El tratamiento de la crisis asmática depende de su gravedad y se realiza de acuerdo al esquema de la figura 5.1. Se modificarán las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación a la gravedad de la crisis y la respuesta al tratamiento. C
Cuando la saturación de oxígeno esté por debajo del 94 % se administrará el oxígeno necesario para mantenerla entre 94-98 %[63,64]. Una SaO_2 < 92 % tras tratamiento A

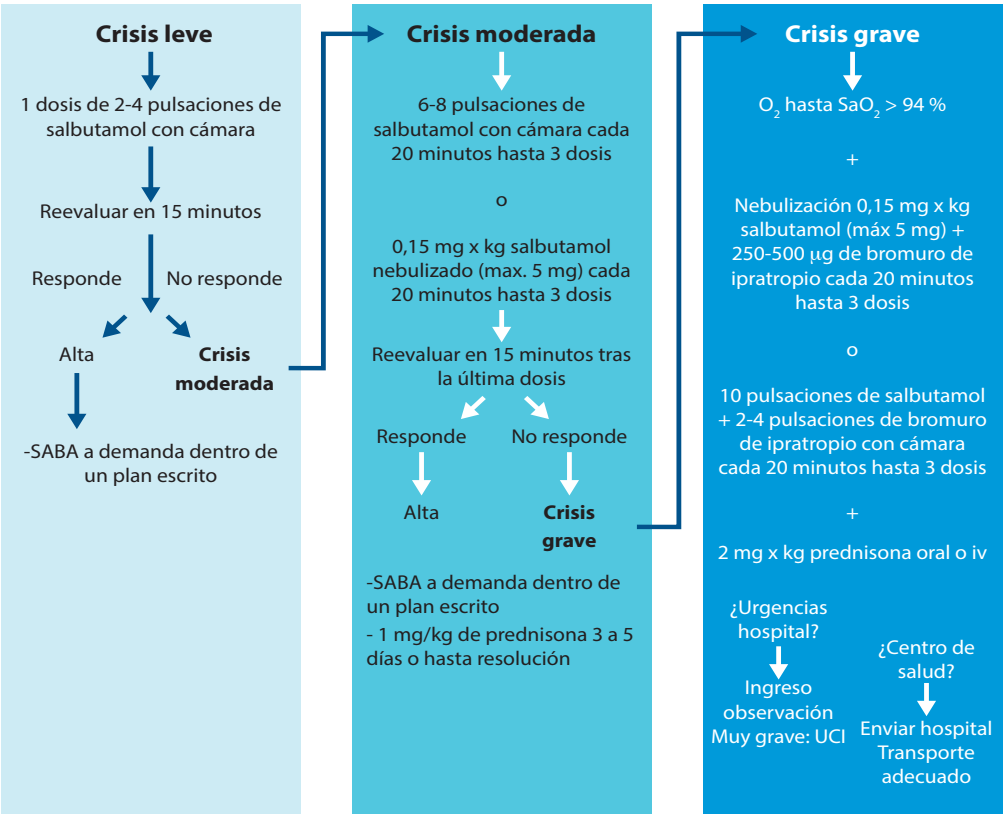

Figura 5.1. Tratamiento de la crisis asmática del niño.

kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; SaO_2: saturación de oxihemoglobina; max: máximo. SABA: agonista β_2-adrenérgico de acción corta.

inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves que deben ser hospitalizados para iniciar un tratamiento intensivo[63,65]. Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria. Las graves y/o sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento, se derivarán a un centro hospitalario en ambulancia medicalizada administrando durante el trayecto oxígeno, broncodilatadores y glucocorticoides sistémicos. B D

RECOMENDACIONES

5.1. Se recomienda el empleo de los glucocorticoides inhalados como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad.	R1
5.2. Montelukast puede ensayarse como alternativa a los glucocorticoides inhalados en el tratamiento de mantenimiento del asma infantil. Puede ser útil en la prevención de exacerbaciones inducidas por virus en preescolares.	R2
5.3. Los agonistas β_2-adrenérgicos de acción larga (LABA) son un tratamiento a considerar en niños mayores de 4 años si se asocian a un glucocorticoide inhalado. Nunca deben administrarse como monoterapia.	R1
5.4. En el tratamiento de niños con asma alérgica se debe considerar el empleo de la inmunoterapia siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados.	R1
5.5. En niños mayores de 6 años con asma alérgica grave insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA y/o un ARLT se recomienda considerar el empleo de omalizumab.	R1
5.6. Antes de considerar un asma mal controlada y subir el escalón de tratamiento es preciso confirmar el diagnóstico de asma y comprobar la adherencia al tratamiento y técnica inhalatoria, así como descartar otras comorbilidades.	R1
5.7. Los agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta (SABA) a altas dosis y administrados de forma precoz y repetida, se recomiendan como la primera línea de tratamiento para la crisis asmática del niño.	R1
5.8. Se aconseja individualizar la dosis de los fármacos de acuerdo a la gravedad de la crisis y a su respuesta al tratamiento.	R2
5.9. En el tratamiento de la crisis asmática leve-moderada infantil se recomienda la utilización del sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora.	R1
5.10. En las crisis de asma moderadas y graves en niños se recomienda emplear un glucocorticoide sistémico de forma precoz.	R1

Bibliografía

1. Adams NP, Bestall JC, LassersonTJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD003135.
2. Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticoisteroids in management of asthma in infants and preschoolers. Curr Opin Pulm Med. 2013; 19: 54-9.
3. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N. Engl. J Med. 2006; 354: 1985-97.
4. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. Am. J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 587-90.
5. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 1: CD001107.
6. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur Respir J. 2014; 43: 1172-77.
7. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med. 2006; 354: 1998-2005.
8. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus induced wheezing in young children. N Engl J Med. 2009; 360: 339-53.
9. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med. 2011; 365(21): 1990-2001.
10. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus induced wheezing in young children. N Engl J Med. 2009; 360: 339-53.
11. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med. 2011; 365(21): 1990-2001.
12. Kaiser S, Huynh T, Bacaharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA; Parkin PC, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics. 2016; 137 (6): e20154496
13. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. CAMP Research Group. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. N Engl J Med. 2012; 367 (10): 904-12.
14. Ozkaya E, Çakir E, Uzuner S, Erenberk U, Dundaröz MR. Bone mineral density and associated parameters in pre-pubertal children with asthma treated with long-term fluticasone propionate. Allergol Immunopathol. 2013; 41(2): 102-7.
15. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (5): CD002314.
16. Szefler SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 233-42.
17. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med. 2011; 364(18): 1695-707.
18. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. Eur Respir J. 2005; 25: 289-94.
19. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. BMJ. 2002; 324: 1545.
20. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr. 2001; 138: 694-8.

21. Bisgaard H, Zielen S, García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J respir Crit Care Med. 2005; 171: 315-22.
22. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatment on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008; 12: 383-9.
23. Van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, Uijen JH, De Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003; CD002173.
24. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD005535.
25. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. Pulm Pharmacol Ther. 2009; 22(1): 9-19.
26. Bisgaard H, Le Roux P, Bjâmer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy. A new strategy in pediatric asthma. Chest. 2006; 130: 1733-43.
27. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G; VIAPAED Study Group. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). Pediatr Pulmonol. 2009; 44(11): 1132-42.
28. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al.; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Stepup therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010; 362: 975-85.
29. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12: CD009019.
30. Zeiger RS, Szefler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez F, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 45-52.
31. Van der Mark LB, Lyklema PHE, Geskus RB, Mohrs J, Bindels PJE, van Aalderen WMC, et al. A systematic review with attempted network meta-analysis of asthma therapy recommended for five to eighteen year olds in GINA steps three and four. BMC Pulmonary Medicine. 2012, 12: 63.
32. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to- severe symptomatic asthma: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28: 573-8.
33. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lassersson TJ. Orat xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (1): CD002885.
34. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane database of systematc reviews. 2014; (1): CD003559.
35. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittie JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. Eur Respir J. 2013; 42: 1224-33.
36. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; (8): CD001186.
37. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011; 96: 91-100.
38. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults withasthma. CochraneDatabaseSyst Rev. 2003; (1): CD004107.
39. Ni Chroinin M, Greenstone IIG, Ducharme F. Addition of inhaled longacting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (4): CD005307.

40. Ducharme F, di Salvio F. Antileukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; (1): CD002314.
41. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. Paediatr Respir Rev. 2014; 15(1): 98-112.
42. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score. An Asthma severity score for children. Acad Emerg Med. 2002; 9: 99-104.
43. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. J Pediatr. 1985; 106(4): 672-4.
44. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (3): CD003000.
45. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age. A systematic review with meta-analysis. J Ped. 2004; 145: 172-7.
46. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controllled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs jet nebulizer in young children with wheezing. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 466-72.
47. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagí S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevencióny el Tratamiento de la exacerbación Asmática. Arch Bronconeumol. 2010; 46: s2-s20.
48. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (9): CD000052.
49. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. Acad Emerg Med. 1996; 3(11): 1019-24.
50. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis .Thorax 2005; 60: 740-6.
51. Griffits B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (8): CD000060.
52. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliot TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. London: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
53. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral Prednisolone for Preschool Children with Acute Virus-induced wheezing. N Engl J Med. 2009; 360(4): 329-38.
54. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; (3): CD000195.
55. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalised with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 586-90.
56. Barnett PL, Caputo GL, Bassin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. Ann Emerg Med. 1997; 29: 212-7.
57. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment exacerbation; a randomized study. Intern Med. 2000; 39: 794-7.
58. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Chest. 2002; 122: 624-8.
59. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD002308.
60. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodríguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2014; 49(4): 326-34.
61. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. Arch Dis Child. 2005; 90: 74-7.

62. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. Colaboración Cochrane. Abril 2016. Issue 4. Art. No.: CD011050. DOI: 10.1002/14651858.CD011050.pub2.
63. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO2 as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. Ann Emerg Med. 1994; 23: 1236-41.
64. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus tritated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. Thorax. 2011; 66: 937-41.
65. Wright RO, Santucci KA, Jay GD, Steele DW. Evaluation of pre- and postreatment pulse oximetry in acute childhood asthma. Acad Emerg Med. 1997; 4(2): 114-7.

6. Rinitis y poliposis nasal

6.1 Definiciones

El término **rinitis** define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por los siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento o congestión nasal y/o prurito/picor de la nariz. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días[1]. D

Cuando la inflamación afecta también a los senos paranasales se denomina **rinosinusitis (RS)**. Es rara la afectación aislada de los senos sin afectación de la mucosa nasal. La RS se define como la inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas, uno de los cuales debe ser obstrucción/congestión nasal y/o rinorrea anterior/posterior, con o sin dolor/presión facial y/o reducción o pérdida del olfato[2], demostrada por signos endoscópicos o cambios en la tomografía computarizada[3,4]. C

Se define la **rinitis alérgica (RA)** como un conjunto de síntomas mediados inmunológicamente, de tipo inflamatorio, tras la exposición al alérgeno, y que incluyen prurito, estornudos, obstrucción/congestión nasal y rinorrea/descarga posterior, que pueden revertir espontáneamente o tras medicación[1]. D

6.2 Clasificación

Existen múltiples clasificaciones de la rinitis que son poco útiles en la práctica clínica al mezclar criterios patogénicos con etiológicos. Una clasificación clínica de la rinitis, avalada por un amplio consenso internacional, es la que se propone en el documento Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) (tabla 6.1)[1]. C

La clasificación de la RA cambió a partir de la publicación del documento ARIA en intermitente y persistente[5], debido a que la clasificación clásica en estacional, perenne y ocupacional no reflejaba la realidad clínica de los pacientes[6]. La clasificación propuesta por el documento ARIA según su duración y gravedad ha sido B

Tabla 6.1. Clasificación clínica de la rinitis[1]

Infecciosa	Inducida por fármacos
• Vírica • Bacteriana • Otros agentes infecciosos	• Ácido acetil salicílico y antinflamatorios no esteroideos • Otros medicamentos
Alérgica, según	**Hormonal**
• Alérgeno responsable: perenne, estacional, laboral • Duración: intermitente, persistente • Gravedad: leve, moderada y grave	**Otras causas**
Ocupacional	• NARES (no alérgica con eosinofilia) • Por irritantes • Por alimentos • Emocional • Atrófica
• Duración: intermitente, persistente • Gravedad: leve, moderada y grave	**Idiopática**

Clasificación de la rinitis adaptada del documento Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)

Tabla 6.2. Clasificación de la rinitis alérgica[1,7]

Según duración	
INTERMITENTE	**PERSISTENTE**
Los síntomas presentes ⩽ 4 días a la semana o durante ⩽ 4 semanas consecutivas	Los síntomas están presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas.

Según gravedad		
LEVE	**MODERADA**	**GRAVE**
Ninguno de los siguientes ítems está presente: - Alteración del sueño - Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas - Afectación de las tareas escolares o laborales - Los síntomas son molestos	- Uno - dos - o tres de los anteriores ítems están presentes	Los cuatro ítems están presentes

validada[8]. Se han definido unos criterios clínicos, basados en los ítems del documento ARIA de clasificación de la gravedad, para poder discriminar entre tres estadios de gravedad: leve, moderada y grave que han sido validados en población adulta, infantil y en adultos con y sin tratamiento (tabla 6.2)[7,9-11]. Se han descrito cuatro fenotipos de rinitis, de diferente nivel de gravedad[12]. No obstante, por el momento, su identificación no conlleva acciones terapéuticas diferenciadas. **B**

Se ha descrito recientemente la RA local, caracterizada por la respuesta positiva a la provocación nasal específica en pacientes con pruebas intraepidérmicas e IgE específica sérica negativas[13]. **C**

6.3 Epidemiología

La forma de presentación más común de la rinitis es el catarro común, con una incidencia de 2 a 5 episodios/año en adultos y de 7 a 10 en niños[4]. B

La RA es la más frecuente de las rinitis no infecciosas y se asocia con frecuencia a conjuntivitis y asma. Representa un problema de salud global afectando a un 10-20 % de la población. La prevalencia en la población general se ha estimado en torno al 21,5 % (edad media 31,3 años), de las que entre el 21-64 % son persistentes, el 36-79 % intermitentes, el 48,5-63 % perennes y el 37-51,5 % estacionales. El 82 % de las intermitentes son leves (18 % moderadas/graves) y el 44 % de las persistentes son leves (56 % moderadas/graves)[14,15]. C

Un estudio realizado en España demostró que la rinitis era el motivo de consulta más frecuente en las consultas de Alergología (55,5 % del total). En el 72 % se pudo constatar una etiología alérgica, el 51,9 % estaba sensibilizado a pólenes y el 40,2 % a ácaros, siendo la polisensibilización muy frecuente (31,2 %). En un 37,3 % de los pacientes con rinitis se diagnosticó asma[16]. C

En el estudio ISAAC se ha determinado una prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis del 7,9 % en niños españoles de 6-7 años (con un incremento anual de 0,33) y del 15 % en niños de 13-14 años (incremento anual de 0,10)[17]. C

Los costes ocasionados por la RA son elevados. Un estudio realizado en España (proyecto FERIN) estableció que el coste por paciente y año era de 2.326,70 € (costes directos 553,80 €; e indirectos 1.772,90 €)[18]. C

6.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis es fundamentalmente clínico atendiendo a su definición, sin embargo los síntomas no permiten asegurar la etiología ni el tipo de rinitis, por lo que la exploración clínica y las pruebas complementarias pueden ser necesarias para caracterizar la enfermedad. B

La historia familiar de alergia, la estacionalidad de los síntomas, la coincidencia de síntomas oculares y nasales, y la relación con la exposición a epitelios, pólenes y polvo, son datos clínicos con alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de la rinitis alérgica (figura 6.1)[19]. B

En el diagnóstico etiológico de la RA las pruebas más costo-efectivas son las pruebas cutáneas de punción intraepidérmica o *prick test*, y/o las pruebas in vitro para determinar la IgE específica sérica[19]. B

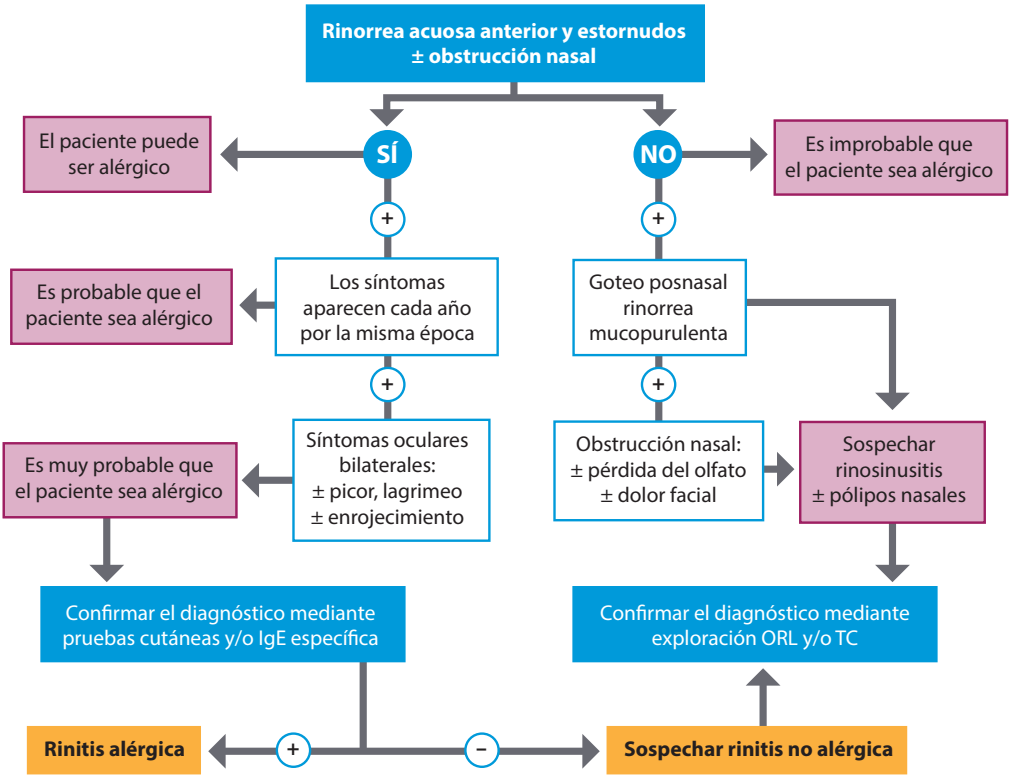

Figura 6.1. Algoritmo diagnóstico de la rinitis alérgica[1]

Es preciso tener en cuenta que los resultados de las pruebas cutáneas o las IgE específicas positivas a diferentes fuentes alergénicas pueden ser irrelevantes desde el punto de vista clínico. Un porcentaje elevado de personas con pruebas cutáneas positivas no padecen la enfermedad[14]. **B**

Se ha comprobado que las técnicas de determinación de IgE específica que permiten realizar el diagnóstico molecular de los diferentes alérgenos contenidos en las diversas fuentes alergénicas, mejoran el diagnóstico alergológico de las personas polisensibilizadas y, por lo tanto, son más específicas para la indicación de la inmunoterapia con alérgenos[20,21]. **C**

La prueba de referencia en el diagnóstico de la RA es la provocación nasal específica. En casos de duda diagnóstica se puede realizar esta prueba con el alérgeno sospechoso. El Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica ha publicado recientemente un documento de consenso sobre las indicaciones y metodología de la provocación nasal específica con alérgenos[22]. **D**

Otras pruebas complementarias que pueden ser útiles en el estudio de la función nasal son la valoración objetiva de la obstrucción (rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, medición del flujo máximo inspiratorio nasal)[22], la valoración de la inflamación nasal (citología nasal, biopsia) y la valoración del olfato mediante olfatometría[1]. D

6.5 Rinitis y asma

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre rinitis y asma[1]. La prevalencia de asma en pacientes con rinitis alérgica es mucho más alta que en la población general (< 2 %). En torno a la mitad de los pacientes con RA padecen asma, en diversos estudios realizados en España y Portugal[16,23,24]. No se conoce con exactitud los factores que determinan que algunos pacientes con RA desarrollen asma. La prevalencia de rinitis en enfermos asmáticos es muy alta, mucho mayor que en la población general[25]. B

En nuestro país, dos estudios recientes mostraron una prevalencia de rinitis en pacientes con asma del 71 % y 89'5 %[26,27]. Se ha demostrado un incremento paralelo en la prevalencia de asma y rinitis, también en España[28]. B

La mayor gravedad y duración de la RA pueden condicionar una mayor probabilidad de padecer asma[23,24].

Hay una relación temporal entre el comienzo de la rinitis alérgica y el asma, precediendo habitualmente la rinitis al desarrollo de asma[29]. Se ha demostrado que la RA y no alérgica son un factor de riesgo para padecer asma[29]. Así mismo, padecer rinitis agrava el asma[30], empeora su control[31,32], sus síntomas[33] y aumenta el consumo de recursos sanitarios[34]. B

Se han demostrado cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de los pacientes no asmáticos con RA[35], al igual que inflamación eosinofílica nasal en los pacientes asmáticos sin clínica nasal[36]. B

El tratamiento de la RA con glucocorticoides intranasales puede mejorar algunos aspectos del asma función pulmonar[37], la puntuación de síntomas, la calidad de vida o el uso de medicación de alivio o rescate[38]. A

6.6 Tratamiento

La estrategia terapéutica de la rinitis alérgica incluye: educación del paciente, evitación de alérgenos y contaminantes, farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno-específica[29,39]. En la elección del tratamiento farmacológico se debe evaluar la eficacia, la seguridad, la relación coste-efectividad, las preferencias de los pacien- D

tes, la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. El tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica debe incluir recomendaciones claras y de manera escalonada según la gravedad (figura 6.2). D

Los **antihistamínicos H1 orales** mejoran los síntomas de la rinitis, tanto en adultos como en niños, incluyendo la rinorrea, los estornudos, el picor nasal y los síntomas oculares, aunque son menos efectivos en la obstrucción nasal[40]. A

Los antihistamínicos H1 de segunda generación (no sedativos) (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mequitazina, mizolastina, rupatadina) presentan menos efectos secundarios y se deben usar con preferencia frente a los de primera generación (sedativos), en términos de eficacia pero sobre todo de seguridad[43]. B

Los **antihistamínicos H1 tópicos** (azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina, olopatadina) también se han mostrado eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica[43,44]. A

Los ***glucocorticoides intranasales*** (budesónida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) son fármacos antinflamatorios muy potentes y eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica, tanto en adultos como en niños. La aplicación de glucocorticoides intranasales proporciona una elevada concentración del fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos adversos sistémicos. Su eficacia sobre los síntomas de la rinitis alérgica, incluyendo la obstrucción nasal y los síntomas oculares, está bien documentada. Representan un tratamiento muy eficaz y de elección en la rinitis alérgica moderada-grave[40,43-46].

Los glucocorticoides intranasales son superiores en eficacia a los antihistamínicos y a los antileucotrienos[40].

La combinación de un glucocorticoide y un antihistamínico (propionato de fluticasona y azelastina) administrada por vía intranasal ha demostrado una eficacia superior a la administración por separado de cada fármaco, siendo considerada actualmente una de las indicaciones de primera línea en la rinitis alérgica moderada-grave[41,42]. B

Los **glucocorticoides orales** (prednisona, metilprednisolona, deflazacort) en pautas de corta duración se pueden utilizar en casos de rinitis graves que no respondan a otros tratamientos. Los glucocorticoides intramusculares no se deben utilizar en el tratamiento de la RA por la posibilidad de aparición de efectos adversos graves[40].

Los **descongestionantes intranasales** (fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tramazolina, xilometazolina) se pueden utilizar durante un periodo corto de tiempo en pacientes con obstrucción nasal importante. No se recomienda su uso en niños[40]. Su uso prolongado (> 5 días) podría desencadenar una rinitis medicamentosa[42]. B

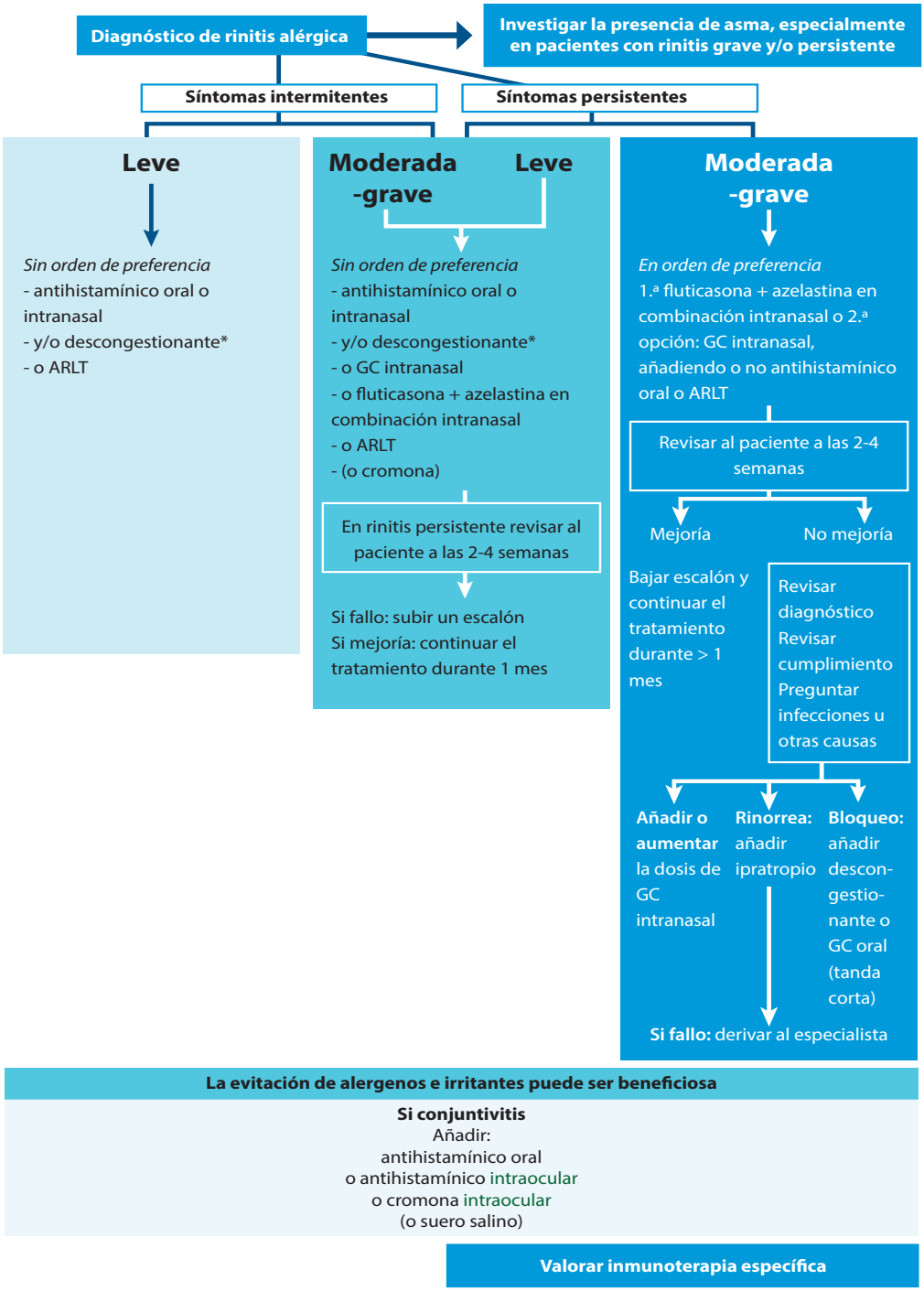

Figura 6.2. Algoritmo de tratamiento de la rinitis alérgica[1,41,42]

ARLT= antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC= glucocorticoides; * en periodos de tiempo cortos, habitualmente menos de 5 días.

Los **descongestionantes orales**, (fenilefrina, pseudoefedrina) solos o asociados a antihistamínicos orales (pseudoefedrina y cetirizina, pseudoefedrina y ebastina, pseudoefedrina y loratadina) no están exentos de efectos adversos sistémicos, aunque han demostrado eficacia. Se debe reservar su uso en pacientes en los que la aparición de dichos efectos adversos sea improbable[40]. C

Los **antagonistas de los receptores de los leucotrienos** (montelukast) son eficaces en el tratamiento de las rinitis y conjuntivitis alérgicas, tanto en adultos como en niños, aunque su eficacia es menor que la de los glucocorticoides intranasales o los antihistamínicos orales[40], por lo que constituyen una segunda línea de tratamiento. Son además eficaces en el tratamiento del asma, por lo que están indicados en pacientes en los que coexisten ambas[47,48]. A B

Los **anticolinérgicos tópicos** (bromuro de ipratropio) pueden utilizarse para mejorar la rinorrea refractaria a otros tratamientos en la rinitis perenne tanto en niños como en adultos[49] y en el resfriado común[50].

Las **cromonas tópicas** (nedocromil sódico) han mostrado una eficacia moderada en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgicas[40]. A

El anticuerpo monoclonal contra la IgE, **omalizumab** ha mostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas de la RA, sobre todo en pacientes que no experimentan un alivio suficiente a pesar de un tratamiento adecuado siguiendo las recomendaciones actuales[51]. No obstante, en España no figura entre las indicaciones del fármaco en su ficha técnica. B

La **inmunoterapia con alérgenos** es eficaz y costo-efectiva en el tratamiento de la RA causada por pólenes y ácaros, en adultos y en niños, tanto en su forma de administración subcutánea, como con la oral (sublingual)[43,52,53]. Precisa para su indicación una correcta valoración de la naturaleza alérgica de la rinitis. Puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la frecuencia de aparición de asma y previniendo nuevas sensibilizaciones[54]. A

La inmunoterapia con alérgenos es eficaz para mejorar los síntomas de los pacientes en los que coexiste asma y rinitis[40,55,56]. B

Las **medidas de evitación** de alérgenos de interior (ácaros, hongos), animales domésticos y alérgenos ocupacionales han demostrado una disminución de los niveles de exposición, pero muy poca mejoría en los síntomas y la evolución de la enfermedad[40,57]. A

Los principios del tratamiento de la rinitis en niños son los mismos que en los adultos, pero hay que tener especial cuidado con los efectos adversos. Las dosis deben ser las adecuadas y en algunos casos hay que considerar la edad del paciente para ciertos fármacos[1,58,59]. C

6.7 Poliposis nasosinusal y asma

La poliposis nasosinusal (PN) es un subtipo diferenciado de RS crónica (RSC) que se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas y los senos paranasales, que determina la formación de pólipos edematosos y fibrosos que ocupan las fosas nasales bilateralmente[60]. D

La prevalencia de la PN es alta, en torno a un 2-4 % de la población[61,62]. B

En pacientes con RSC se ha demostrado un riesgo 3,48 veces superior de padecer asma[63]. La mitad de los pacientes con PN sufren asma[64]. La presencia de PN se relaciona con un peor control[65] y mayor gravedad del asma[66]. A

Se ha caracterizado un fenotipo que condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico de la enfermedad, que une PN, asma grave (en ocasiones de difícil control) e intolerancia a antinflamatorios no esteroideos (AINE) conocido como enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA)[67] (ver apartado 9.4).

El tratamiento de la PN mejora los parámetros clínicos y funcionales del asma[68]. C

El diagnóstico de PN debe realizarse visualizando pólipos bilaterales ocupando las fosas nasales, idealmente mediante endoscopia nasal, ya que sólo la alteración del olfato es suficientemente específica para el diagnóstico de PN entre otros síntomas nasales (obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior y/o cefaleas)[3]. A

La gravedad y el grado de afectación pueden evaluarse mediante escala visual analógica, valorando el tamaño de los pólipos y/o utilizando cuestionarios validados para evaluar la afectación de la calidad de vida[60]. B

Las pruebas de imagen no añaden valor al diagnóstico endoscópico[69] y deben reservarse para la planificación quirúrgica, el diagnóstico de complicaciones (tomografía computarizada) y el diagnóstico diferencial con otros tumores de las fosas nasales (resonancia magnética)[70].

El tratamiento de la PN debe realizarse aplicando glucocorticoides tópicos intranasales (budesónida, mometasona, fluticasona) en dosis elevadas y de forma prolongada, dada la tendencia a la recurrencia de la enfermedad[71]. A

La cirugía no ha demostrado superioridad al tratamiento médico en los pacientes con RSC[72]. La cirugía endoscópica funcional de los senos ofrece ventajas de seguridad y eficacia comparada con otras técnicas empleadas en los pacientes más graves y que no responden a otros tratamientos[73]. B

Tras la cirugía debe emplearse un tratamiento médico con glucocorticoides intranasales para prevenir las recidivas y mejorar sus resultados[74]. B

La cirugía endoscópica de los senos puede mejorar los parámetros clínicos del asma aunque no la función pulmonar[74]. **C**

El tratamiento con glucocorticoides vía oral (prednisona, metilprednisolona, deflazacort) en ciclos de corta duración ha demostrado ser beneficioso a corto plazo y podría utilizarse como alternativa a la cirugía en pacientes con enfermedad grave[75].

Otras opciones de tratamiento que han demostrado cierta eficacia son montelukast[76] (figura 6.3) y los fármacos biológicos empleados en el tratamiento del asma grave no controlada (AGNC). En dicho sentido, estudios recientes con diferentes anticuerpos monoclonales, como omalizumab (anti-IgE)[77], mepolizumab y reslizumab (anti-IL5)[78,79] y dupilumab (anti-IL4/IL13)[80] muestran cierta eficacia en el tratamiento de la poliposis nasosinusal, por lo que es posible que puedan ser utilizados para su tratamiento en el futuro. **B**

RECOMENDACIONES	
6.1. Se recomienda clasificar la rinitis alérgica en función de su duración en intermitente y persistente, y en función de su gravedad en leve, moderada y grave.	**R1**
6.2. Se recomienda establecer el diagnóstico de rinitis por criterios clínicos.	**R1**
6.3. Para confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica se deberían realizar pruebas cutáneas (prick test) y/o la determinación de IgE específica sérica.	**R1**
6.4. Ante un paciente con diagnóstico de asma se debería investigar la presencia de rinitis/poliposis nasosinusal y viceversa, para realizar una estrategia de diagnóstico y tratamiento conjunta.	**R1**
6.5. En el tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica se recomienda el empleo de antihistamínicos orales y tópicos nasales, de glucocorticoides intranasales o de su asociación en casos de enfermedad moderada o grave.	**R1**
6.6. En pacientes alérgicos (adultos y niños) adecuadamente seleccionados se recomienda el tratamiento de la rinitis alérgica con inmunoterapia con alérgenos.	**R1**
6.7. Se recomienda realizar el tratamiento de la poliposis nasosinusal con glucocorticoides tópicos intranasales en dosis elevadas de forma continuada.	**R1**
6.8. En pacientes con rinitis/poliposis nasosinusal y asma concomitantes se podría considerar añadir al tratamiento con glucocorticoides intranasales, antileucotrienos o inmunoterapia con alérgenos (en el caso de alergia).	**R2**

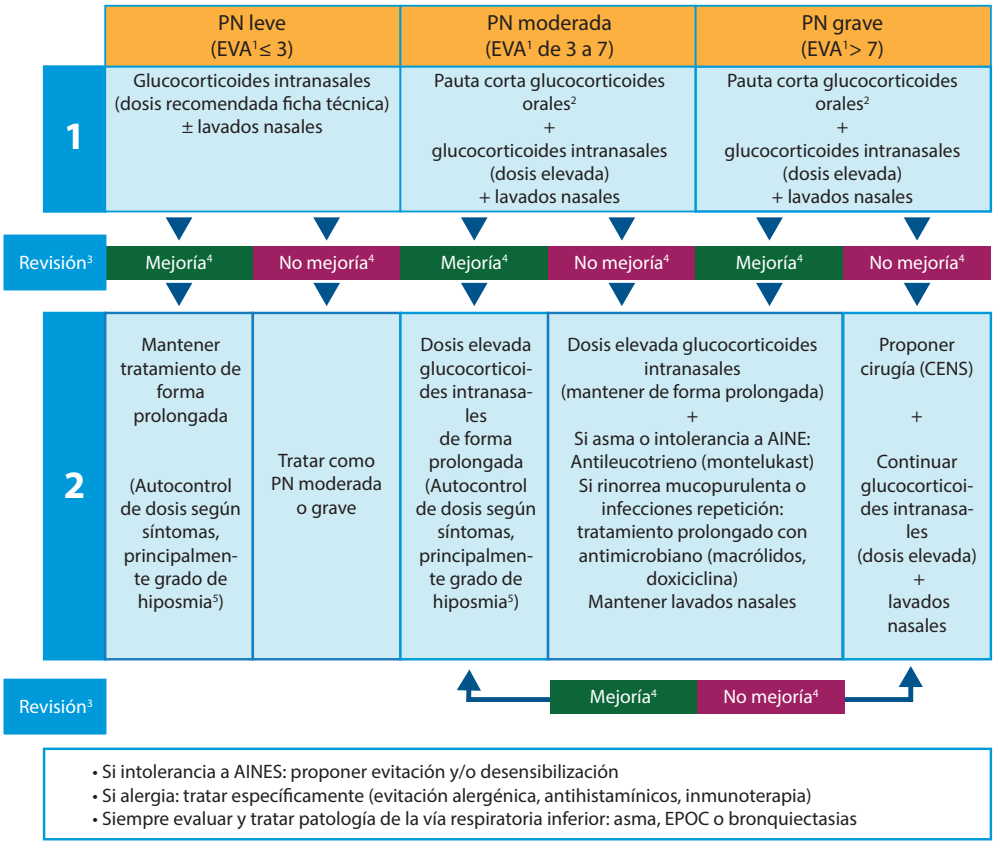

Figura 6.3. Algoritmo de tratamiento de la poliposis nasosinusal (PN).

[1]En el manejo terapéutico de la PN se recomienda un enfoque escalonado, basado en la gravedad de la enfermedad. Para la valoración de la gravedad se propone utilizar la escala visual analógica (EVA).
[2]0,5-1 mg/kg/día prednisona o equivalente durante 7 a 14 días. No es necesario reducir progresivamente la dosis si es menor a 50 mg diarios de prednisona o equivalente.
[3]Aunque no hay pruebas científicas que permitan recomendar un periodo de revisión concreto, se recomienda inicialmente hacer la revisión al mes de tratamiento y posteriormente a los 3 (moderada o grave) o a los 6 meses (leve o controlada).
[4]Se define como mejoría (control o buena respuesta al tratamiento) el descenso en un escalón de gravedad en PN moderada o grave o la reducción en la puntuación de la EVA en la PN leve.
[5]El grado de hiposmia puede medirse de forma subjetiva, con escala visual analógica o mediante olfatometría; correlaciona bien con la gravedad de la PN, es el síntoma más específico de PN y puede ayudar a controlar la enfermedad, indicando al paciente que aumente o disminuya la dosis de corticoide intranasal en función del empeoramiento o mejoría de su hiposmia.

Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63(Suppl 86): 8-160.
2. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lötvall J, Cardell LO, Gunnbjörnsdóttir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA2 LEN study. Allergy. 2011; 66(4): 556-61.
3. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngol--Head Neck Surg. 2010; 143(1): 147-51.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinology. 2012; 50(Suppl 23): 1-299.
5. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(5 Suppl): S147-334.
6. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca M, Passalacqua G, Pallestrini E, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? Allergy. 2005; 60(7): 882-7.
7. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadaño E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(2): 359-65.
8. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy. 2005; 60(3): 350-3.
9. Valero A, Ferrer M, Baró E, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. Allergy. 2010; 65(12): 1609-13.
10. Montoro J, del Cuvillo A, Mullol J, Molina X, Bartra J, Dávila I, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. Allergy. 2012; 67(11): 1437-42.
11. Valero A, Muñoz-Cano R, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, Dávila I, et al. The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. Rhinology. 2012; 50(1): 33-6.
12. Kurukulaaratchy RJ, Zhang H, Patil V, Raza A, Karmaus W, Ewart S, et al. Identifying the heterogeneity of young adult rhinitis through cluster analysis in the Isle of Wight birth cohort. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 143-50.
13. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(6): 1460-7.
14. Kerkhof M, Schouten JP, de Monchy JGR. The association of sensitization to inhalant allergens with allergy symptoms: the influence of bronchial hyperresponsiveness and blood eosinophil count. Clin Exp Allergy. 2000; 30(10): 1387-94.
15. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21(1): 1-12.
16. Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19(Suppl 2): 7-13.
17. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2008; 19(2): 110-24.
18. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, Dávila I, Fernández-Parra B, Ibáñez MDP, Lluch-Bernal M, Matheu V, Rondón C, Sánchez MC, Valero A; Rhinoconjunctivitis Committee of the

Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. Allergy. 2017: 72: 959-66.
19. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Ann Intern Med. 2004; 140(4): 278-89.
20. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013; 6(1): 17.
21. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy. 2012; 67: 709-11.
22. Van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. Allergy. 2008; 63(7): 820-33.
23. Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martínez-Cócera C, Murio C, Rico P, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19(3): 167-72.
24. Del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. Rhinology. 2010; 48(2): 201-5.
25. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113(1): 86-93.
26. Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). Arch Bronconeumol. 2008; 44(11): 597-603.
27. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirze S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clínics: ONEAIR Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(4): 233-8.
28. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García G, Aguinagua I, González C, Morales M, et al. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. An Pediatría Barc Spain. 2005; 62(3): 229-36.
29. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet. 2008; 372: 1049-57.
30. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. Allergy. 2008; 63(3): 292-8.
31. De Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. Thorax. 2012; 67(7): 582-7.
32. Oka A, Matsunaga K, Kamei T, Sakamoto Y, Hirano T, Hayata A, et al. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(2): 172-8.
33. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. BMC Pulm Med. 2006; 6(Suppl 1): S3.
34. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. J Asthma. 2006; 43(1): 1-7.
35. Boulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy. 2002; 32(10): 1441-7.
36. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. Clin Exp Allergy. 2000; 30(5): 663-9.
37. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. Pediatr Pulmonol. 2014; 49(9): 932-7.

38. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy. 2013; 68(5): 569-79.
39. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148.
40. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(3): 466-76.
41. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(5): 1282-9.
42. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica GW, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. Int Arch Allergy Immunol. 2013; 161(4): 369-77.
43. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 157-64.
44. Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. Br J Gen Pract. 2004; 54(503): 451-6.
45. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 Years of Age. Chest. 2008; 133: 599-609.
46. Wu W, Walters RD, Nadeau GA, Botnick W, Broughton N. An integrated analysis of the efficacy of fluticasone furoate nasal spray versus placebo on the nasal symptoms of perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2013; 34(3): 283-91.
47. Dal Negro R, Piskorz P, Vives R, Guilera M, Sazonov V, Badia X. Healthcare utilisation and costs associated with adding montelukast to current therapy in patients with mild to moderate asthma and co-morbid allergic rhinitis: PRAACTICAL study. PharmacoEconomics. 2007; 25(8): 665-76.
48. Keith PK, Koch C, Djandji M, Bouchard J, Psaradellis E, Sampalis JS, et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). Can Respir J. 2009; 16(Suppl A): 17A-31A.
49. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. The anticholinergic agent, ipratropium bromide, is useful in the treatment of rhinorrhea associated with perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 1998; 19(1): 23-9.
50. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (6): CD008231.
51. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(3): 332-40.e1.
52. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. Pediatrics. 2013; 131(6): 1155-67.
53. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. Health Technol Assess Winch Engl. 2013; 17(27): vi, xi- xiv, 1-322.
54. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco ADR, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101(2): 206-11.
55. Voltolini S, Troise C, Incorvaia C, Bignardi D, Di Cara G, Marcucci F, et al. Effectiveness of high dose sublingual immunotherapy to induce a stepdown of seasonal asthma: a pilot study. Curr Med Res Opin. 2010; 26(1): 37-40.

56. De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, di Coste A, Occasi F, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17(16): 2225-31.
57. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. Allergy. 2012; 67(2): 158-65.
58. Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13(2): 142-51.
59. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013; 68(9): 1102-16.
60. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21(Suppl 1): 1-58.
61. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy. 2005; 60(2): 233-7.
62. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003; 112(7): 625-9.
63. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. Allergy. 2012; 67: 91-8
64. Muñoz F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19(2): 110–6.
65. Pérez de Llano L, Vennera MC, Alvarez Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results form a Spanish multicenter registry. J Asthma. 2013; 50(3): 296-301.
66. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011; 25(4): 205-8.
67. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. Med Kaunas Lith. 2008; 44(4): 257-65.
68. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck K-G, Skedinger M, Stjärne P, NAFS Study Group. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. Otolaryngol--Head Neck Surg. 2012; 146(5): 834-41.
69. Wuister AMH, Goto NA, Oostveen EJ, de Jong WU, van der Valk ES, Kaper NM, et al. Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. Otolaryngol--Head Neck Surg. 2014; 150(3): 359-64.
70. Shahizon AMM, Suraya A, Rozmnan Z, Aini AA, Gendeh BS. Correlation of computed tomography and nasal endoscopic findings in chronic rhinosinusitis. Med J Malaysia. 2008; 63(3): 211-5.
71. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev Online. 2012; (12): CD006549.
72. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev Online. 2006; (3): CD004458.
73. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. Am J Rhinol. 2006; 20(5): 506-19.
74. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2013; 3(10): 788-94.
75. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev Online. 2011; (7): CD005232.
76. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. Am J Rhinol Allergy. 2013; 27(6): 482-9.
77. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, de Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(1): 110-6.e1.

78. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 989-95.
79. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118(5): 1133-41. Epub 2006 Sep 26.
80. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315(5): 469-79. doi: 10.1001/jama.2015.19330.

7. Solapamiento de asma y EPOC (ACO)

Este capítulo se ha consensuado con redactores de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)[1].

7.1 Concepto y definición

El asma y la EPOC son dos enfermedades respiratorias crónicas diferentes en su etiopatogenia, fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento[2]. Sin embargo, en la práctica clínica es relativamente frecuente encontrar pacientes con características comunes[3]. Se desconoce si esta superposición obedece a la mera coincidencia de dos enfermedades prevalentes o si, por el contrario, subyace algún elemento patogénico común. Estudios longitudinales reconocen al asma infantil como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC, especialmente cuando coincide con el consumo de tabaco[4], sugiriendo que muchos de estos pacientes podrían ser asmáticos fumadores en los que el tabaco ejerce un efecto adicional sobre una condición inflamatoria preexistente. Sin embargo, en pacientes con EPOC bien caracterizada y sin antecedentes de asma previa también se han identificado más de 100 genes que habitualmente codifican una señal inmunoinflamatoria Th2 y que se han vinculado con una mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia periférica y mejor respuesta al tratamiento con GCI[5]. A pesar de estos hallazgos, todavía no existe suficiente evidencia para justificar un origen común, por lo que entendemos que la denominación que mejor describe la situación de este grupo de pacientes es la de solapamiento asma y EPOC (también conocido por el acrónimo ACO, de las siglas en inglés **A**sthma **C**OPD **O**verlap). Atendiendo a esta denominación, el grupo de pacientes con ACO englobaría tanto a los asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción persistente al flujo aéreo, como a los EPOC con características de asma[6].

C

D

En líneas generales, este grupo de enfermos con ACO presentan más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones que los pacientes con EPOC, aunque con mejor supervivencia (en los pacientes tratados con GCI)[8-11]. La respuesta

C

al tratamiento con GCI en ACO también se ha mostrado intermedia entre la corticosensibilidad del asma y la corticorresistencia de la EPOC[12]. Las diferencias en los desenlaces clínicos y en la respuesta al tratamiento del ACO con el asma y la EPOC aconsejan un abordaje diferencial. C

Este documento de consenso GesEPOC-GEMA define el solapamiento asma y EPOC (ACO) como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma. Esta definición engloba la necesaria coincidencia de tres aspectos básicos: D

1) Limitación al flujo aéreo persistente en el tiempo, esencial para confirmar la existencia de una obstrucción fija que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento.
2) Historia acumulada de tabaquismo (actual o pasado) como principal factor de riesgo.
3) Características propias del asma, entre las que se incluyen manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.

7.2 Epidemiología

La prevalencia de ACO en la población general oscila entre el 1,6 y el 4,5 %[6,10-13]), entre los pacientes con EPOC entre el 12,1 y el 55,2 %[6,11-14], y en pacientes con asma entre el 13,3 y el 61 %[10,15,16]. Estas amplias variaciones están relacionadas con el tipo de población analizada (análisis de bases de datos o estudios clínicos), los diferentes criterios empleados para la identificación de ACO y la definición de asma y de EPOC. Así, su prevalencia puede superar el 50 % en los estudios que analizaron bases de datos y donde el único criterio diagnóstico de ACO en un paciente con EPOC fue el haber sido diagnosticado previamente de asma. C

En un metanálisis publicado recientemente[17] que incluyó 19 estudios, la prevalencia de ACO entre los pacientes diagnosticados de EPOC fue del 27 % en estudios poblacionales y del 28 % en estudios de pacientes hospitalarios. En otros trabajos recientes oscila entre el 11 y el 25 % dependiendo de la definición[6,18,19]. En España los resultados del reciente estudio CHAIN, que incluyó 831 pacientes con EPOC procedentes de 36 hospitales universitarios, mostraron una prevalencia de ACO (utilizando criterios específicos mayores y menores modificados de GesEPOC) del 15 %[14]. Otros dos estudios observacionales efectuados en poblaciones españolas de 3.125 y 331 pacientes con EPOC constataron prevalencias del 15,9 %[20] y del 12,1 %[19], respectivamente. Estos resultados son similares a los del estudio "COPDGene", que fue del 13 %[8] y a los del proyecto MAJORICA (efectuado en Baleares), del 18,3 %[21]. La tabla 7.1. recoge los resultados de los principales estudios que han evaluado la prevalencia del ACO. C

Tabla 7.1. Prevalencia de ACO según criterios diagnósticos.

	País	Prevalencia	Criterio diagnóstico
Estudios de base poblacional			
De Marco et al. (2015)[13]	Italia	1,6 % (20–44 a) 2,1 % (45-64 a) 4,5 % (65–84 a)	Diagnóstico de EPOC y asma.
Van Boven et al. (2016)[21]	España	5,5 por 1.000 habitantes (≥ 18 años)	Diagnóstico de EPOC y asma.
Rhee et al. (2013)[32]	Corea	54,54 %	Diagnóstico de EPOC y asma.
Marsh et al. (2008)[33]	EEUU	55 %	Combinación de bronquitis crónica, enfisema y asma, con y sin reversibilidad incompleta de la obstrucción al flujo aéreo.
Miravitlles et al. (2013)[11]	España	17,4 %	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años.
Soriano et al. (2003)[34]	EEUU y RU	52 %	Diagnóstico de EPOC y asma.
Estudios de grupos seleccionados de pacientes			
Cosío et al. (2016)[14]	España	15 %	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos, uno de los criterios mayores (historia previa de asma o respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15 % y 400 ml) o dos criterios menores (IGE > 100 IU o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12 % y 200 ml o eosinofilia en sangre >5 %).
Miravitlles et al. (2014)[35]	España	5 %	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos, uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol >15 % y 400 ml o eosinofilia en esputo o FE_{NO} > 40 ppb) o dos criterios menores (IGE > 100 IU o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas >12 % y 200 ml o eosinofilia en sangre>5 %).
Golpe et al. (2014)[36]	España	21,3 % (EPOC con exposición biomasa) 5 % (EPOC con exposición tabáquica)	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos, uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol >15 % y 400 ml o) o dos criterios menores (IGE>100 IU o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas >12 % y 200 ml.
Kiljander et al. (2015)[37]	Finlandia	27,4 %	Adultos con diagnóstico de asma y tabaquismo (≥10 paquetes/año) que tuvieran FEV_1/FVC posbroncodilatador ≤ 0,70.
Izquierdo-Alonso et al. (2013)[19]	España	12,1 %	Adultos con diagnóstico de EPOC, con KCO > 80 %, ausencia de enfisema en pruebas de imagen y antecedente de asma antes de los 40 años.
Miravitlles et al. (2015)[20]	España	15,9 %	Adultos con EPOC y diagnóstico previo de asma.
Menezes et al. (2014)[10]	Latinoamérica	11,6 %	FEV_1/FVC post-broncodilatador <0,7 y asma (sibilantes en los 12 últimos meses más respuesta broncodilatadora FEV_1 o FVC de 200 ml y 12 % o diagnóstico médico de asma).
Louie et al. (2013)[38]	EEUU	15,8 % en consulta de neumología 24,3 % en consulta de asma	Asma con una reversibilidad parcial de la obstrucción al flujo aéreo, con y sin enfisema o DLCO < 80 %; o EPOC con enfisema con obstrucción al flujo aéreo reversible o parcialmente reversible, con o sin exposición a alérgenos o disminución de DLCO.
Hardin et al. (2011)[8]	EEUU	13 %	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años.

En definitiva, si bien la prevalencia de ACO varía ampliamente según la fuente considerada y el criterio utilizado para definirlo, se podría establecer entre el 1,6 y el 4,5 % de la población general adulta y entre un 15 a un 25 % de la población de pacientes adultos respiratorios obstructivos.

D

7.3 Confirmación diagnóstica

El diagnóstico se confirmará en base a la siguiente evaluación secuencial (fig. 7.1):

D

1. Presencia de limitación crónica al flujo aéreo persistente (FEV_1/FVC posbroncodilatador < 70 %) en un paciente fumador o exfumador con una historia tabáquica de al menos 10 paquetes-año[22]. En pacientes de diagnóstico reciente puede ser útil reevaluar este criterio durante un seguimiento de al menos 6 meses, con tratamiento que incluya LABA y GCI; en algunos casos es recomendable efectuar una pauta corta (15 días) de GCO. La reversión de la obstrucción espirométrica tras dichos tratamientos descartará el diagnóstico de ACO en favor del de asma.

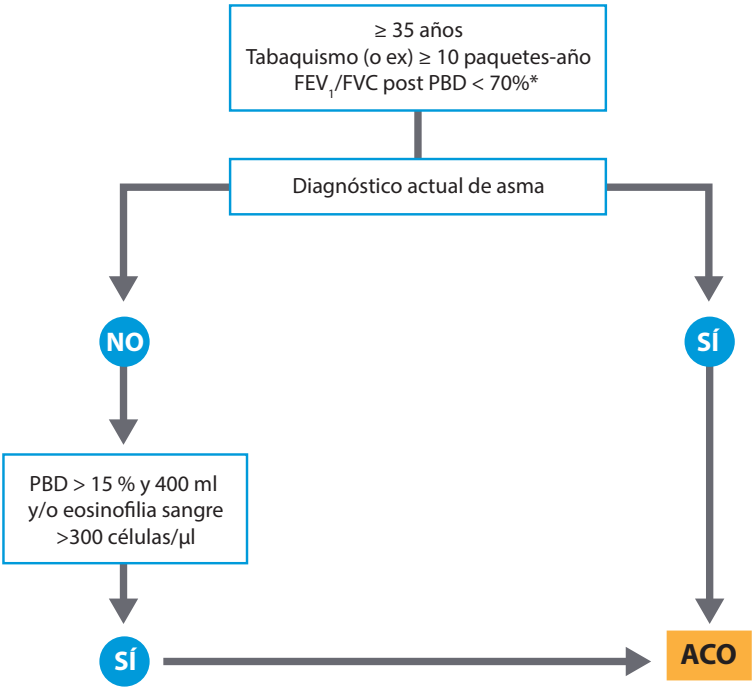

Figura 7.1. Confirmación diagnóstica del solapamiento de asma y EPOC (ACO).

* = mantenida tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos además tras ciclo de esteroides orales (15 días).
ACO = solapamiento asma y EPOC; GCI = glucocorticoide inhalado. LABA = Agonista β_2-adrenérgico de acción larga. PBD = prueba broncodilatadora.

2. Diagnóstico de asma actual[23]. Éste debe incluir:
   - *Síntomas de sospecha clínica:* antecedentes familiares de asma o personales de asma en la infancia, o antecedentes personales de atopia (sensibilización a determinados alérgenos), con síntomas respiratorios (sibilantes, tos, opresión torácica) de curso variable, en ocasiones en forma de crisis de disnea de intensidad también variable, o inflamación de la vía aérea superior (rinosinusitis con o sin poliposis nasal).
   - *Confirmación diagnóstica objetiva*, por reversibilidad de la obstrucción de los flujos espirométricos mediante espirometría o una PBD positiva (> 12 % y 200 ml), o una variabilidad circadiana del PEF > 20 % o una fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) > 50 ppb.
3. En el caso de que no se pueda establecer el diagnóstico de asma, se confirmará el diagnóstico de ACO ante la presencia de una PBD muy positiva (> 15 % y 400 ml); o bien, ante la presencia de eosinofilia en sangre (recuento de eosinófilos > 300 células/µl); o ambas. Estas características, si bien no son diagnósticas de asma por sí mismas, se consideran rasgos asmáticos, que, en un paciente fumador con obstrucción crónica del flujo aéreo, permiten clasificarlo bajo un mismo término de ACO.

D

De este modo, el concepto de ACO englobaría a los pacientes con un verdadero solapamiento de asma y EPOC, ya que comparten ambos diagnósticos, y aquellos pacientes con una EPOC con rasgos asmáticos definidos por un componente inflamatorio eosinofílico y/o una gran reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo.

D

7.4 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son también los comunes a los del asma y a los de la EPOC por separado: prevenir las exacerbaciones, alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial.

A

Los GCI constituyen el tratamiento de elección para el asma[23], y los pacientes con EPOC y expresión "Th2-alta" responden a este tratamiento[5]. Por lo tanto, todos los pacientes ACO recibirán GCI. En pacientes con EPOC se ha observado un incremento notable del riesgo de padecer neumonía con el uso de GCI, particularmente con dosis elevadas[24]. En el paciente con ACO se desconoce si el riesgo es similar, por lo que parece razonable asumir que la dosis administrada sea la mínima clínicamente eficaz. Por otra parte, la monoterapia con un LABA está contraindicada en el asma y la monoterapia con GCI en la EPOC. Por todo ello, el tratamiento inicial de ACO será una combinación, en el mismo inhalador, de un GCI y un LABA. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado su eficacia en este contexto[25,26] y ninguno ha comparado las diferentes combinaciones entre sí. En consecuencia, no es posible establecer una recomendación sobre cuál es el tratamiento de elección para el ACO.

A

C

A

Tiotropio reduce las exacerbaciones en la EPOC[27] y en el asma en los pacientes insuficientemente controlados con una combinación de GCI/LABA[28]. Por otra parte,

A

ha demostrado mejorar la función pulmonar en asmáticos en los que persiste una obstrucción bronquial, a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, aunque el impacto sobre los síntomas y sobre la calidad de vida no parece clínicamente relevante[28]. En consecuencia, se considerará la adición de *tiotropio* a una combinación GCI/LABA si persisten exacerbaciones y/o síntomas relevantes. No hay experiencia en asma con otros antimuscarínicos de larga duración (LAMA) como *aclidinio*, *umeclidinio* o *glicopirronio*, que sí son eficaces en pacientes con EPOC. A C

Así mismo, otros tratamientos complementarios como la cesación del tabaquismo, rehabilitación respiratoria, antiinflamatorios nasales, oxigenoterapia, se deberán considerar si están indicados. C

Por el momento no existe evidencia sólida para recomendar el uso de fármacos biológicos, habitualmente empleados en el asma grave no controlada, también para el tratamiento del ACO. No obstante, algunos estudios han mostrado resultados prometedores con *benralizumab* (anticuerpo monoclonal anti receptor IL-5)[29] y *omalizumab* (anticuerpo monoclonal bloqueante de la IgE)[30].

RECOMENDACIONES	
7.1. El diagnóstico de ACO se establecerá en pacientes con LCFA fija, fumadores o exfumadores con diagnóstico de asma actual o en los que exista una PBD muy positiva o eosinofilia.	R1
7.2. Todos los pacientes con ACO se les tratará inicialmente con una combinación de GCI y LABA.	R1
7.3. En los pacientes con ACO tratados con combinación de GCI y LABA que se mantengan sintomáticos o con exacerbaciones se les debe añadir un LAMA.	R1

Bibliografía

1. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A et al. Consenso sobre el solapamiento de Asma y EPOC (ACO) entre la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2017, en prensa.
2. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. 2008; 8(3): 183-92
3. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlapy syndrome. N Engl J Med. 2015; 373: 1241-9.
4. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime astham, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 42-8.
5. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care. 2015; 191: 758-66.

6. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravitlles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21: 74–9.
7. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax. 2002; 57: 643-8.
8. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res. 2011; 12: 127.
9. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. PLoS One. 2016; 11(9): e0160770.
10. Menezes AM, de Oca MM, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype COPD asthma. Chest. 2014; 145: 297–304.
11. Miravitlles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. Respir Med. 2013; 107: 1053–60.
12. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Respir Med. 2016; 110: 1-11.
13. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PLoS One. 2013; 8(5): e62985.
14. Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. Chest. 2016; 149: 45-52.
15. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. J. Asthma. 2011; 48: 279.
16. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a medicaid population. Chest. 2008; 134: 14-9.
17. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0136065 September 3, 2015,
18. Nielsen M, Boslev C, Suppli C. Clinical characteristics of the asthma–COPD overlap syndrome – a systematic review. International Journal of COPD. 2015; 10: 1443–54.
19. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzálezmoro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2013; 107: 724-31.
20. Miravitlles M, Barrecheguren M, Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. Int J Tub Lung Dis. 2015; 19: 992-8.
21. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidome, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. Chest. 2016; 149: 1011-20.
22. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2012; 48: 247-57.
23. Plaza V (Coord). GEMA4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2015; 51 (Suppl 1): 2-54.
24. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax. 2013; 68: 1029-36.
25. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 23–30.
26. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterole with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. Pulm Pharmacol Ther. 2015; 35: 28-33.

27. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al.; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359: 1543-54.
28. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367: 1198-207.
29. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. Lancet Respir Med. 2014; 2: 891-901.
30. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2016; 38: 253-6.
31. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald V. Omalizumab treatment response in a severe allergic asthma population with overlapping COPD. Chest. 2016. Doi:10.1016/j.chest.2016.09.035.
32. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. COPD. 2014; 11: 163-70.
33. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 2008;63:761-7.
34. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. Chest. 2003; 124: 474–81.
35. Miravitlles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. Health Qual Life Outcomes. 2014; 12: 120.
36. Golpe R, Sanjuan López P, Cano E, Castro O, Pérez de Llano LA, et al. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 318–24.
37. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma–COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history:a cross-sectional study. Primary Care Respiratory Medicine. 2015; 25: 15047.
38. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013; 6: 197–219.

8. Asma grave no controlada

8.1 Conceptos y definiciones

El **asma grave** se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), tal como se expone en el apartado 3.2.1. Incluye tanto a pacientes controlados, como a no controlados[1]. D

Se asocia a un mayor consumo de recursos económicos en comparación con el asma moderada o leve[2,3]. C

Se define al **asma grave no controlada (AGNC**) como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo (basado en parte en la Task Force ERS/ATS 2013)[4]. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de la siguientes características: D

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- ⩾ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ⩾ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ⩾ 3 días cada uno) en el año previo.
- ⩾ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV_1/FVC < 70 % o FEV_1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas). D

El AGNC tiene dos peculiaridades que conviene destacar:

- No existe un acuerdo unánime para denominarla. En las dos últimas décadas ha recibido múltiples y variados nombres. Entre otros: difícil, control difícil, refractaria, problemática, de difícil tratamiento. La falta de acuerdo semántico genera gran confusión de conceptos.

Asma difícil de tratar

- ↓Adhesión terapéutica
- Técnica de inhalación deficiente
- Comorbilidades y agravantes
- Exposición a desencadenantes

Asma refractaria al tratamiento

- Fenotipos clínico-inflamatorios de asma grave: asma alérgica; asma eosinofílica de inicio tardío; asma asociada a obesidad; y asma neutrofílica de inicio tardío.
- Asma corticorresistente y asma corticodependiente

Figura 8.1. Términos y clasificación del asma grave no controlada.

- No existe evidencia, o la disponible resulta de tan baja calidad, que la mayoría de las recomendaciones que se proponen, y esta GEMA4.0 no está exenta, se basan en opiniones de expertos.

El término AGNC aglutina dos variedades (figura 8.1):

- **Asma difícil de tratar**. Es el AGNC (a pesar de recibir varios fármacos y a dosis elevadas), por causas externas a la propia enfermedad, básicamente, baja adherencia al tratamiento, presencia de comorbilidades, agravantes, y exposición a desencadenantes[4-7]. D
- **Asma refractaria al tratamiento**. Serían el resto de casos de AGNC en los que tras descartar los factores externos de un asma de control difícil, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento[4].

Un estudio efectuado en nuestro ámbito constató que la prevalencia del AGNC es del 3,9 % de la población asmática[8]. C

El AGNC refractaria al tratamiento traduce cierto grado de insensibilidad a los glucocorticoides. Puede ser corticodependiente o corticorresistente de mayor o menor intensidad[7,9]. D

No obstante, se entiende como asma corticorresistente al AGNC que cursa con un FEV_1 ≤ 75 % que no mejora significativamente (≤ 15 %) tras tratamiento con prednisona vo, 40 mg/día durante dos semanas; y como AGNC corticodependiente, la que precisa tratamiento continuo con glucocorticoides parenterales para su control[10-12].

8.2. Fenotipos del asma grave

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. Ha sido objeto de una intensa y creciente investigación en la última década, con la finalidad de caracterizar determinados perfiles o fenotipos, subsidiarios de recibir un tratamiento específico[13,18]. B

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un AGNC, a diferencia de las formas menos graves de la enfermedad, constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial[7]. D

Los estudios basados en análisis bioestadísticos de agrupaciones de casos, atendiendo a la historia natural, patobiología, clínica, función pulmonar y respuesta terapéutica, han identificado la existencia de diferentes fenotipos. Los cuatro que en los estudios de asma grave del adulto han mostrado una mayor consistencia se muestran en la tabla 8.1[19-21]. C

8.2.1. Asma alérgica

Supone un 40-50 % de las asmas graves y tiene una base atópica, orquestada por la activación de las células T *helper* tipo 2 (Th2), la producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE[19]. Una variante especialmente grave de la misma la constituye la **aspergilosis broncopulmonar alérgica.** Cursan con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. La periostina (una proteína de la matriz celular inducida por la IL-13), que puede medirse en la sangre y las secreciones bronquiales, y la fracción espirada del óxido nítrico (FE_{NO}) son buenos biomarcadores de la variante Th2 "elevada"[22]. C

Tabla 8.1. Características clínicas, biológicas y terapéuticas de los fenotipos del asma grave del adulto

	Clínica función pulmonar	Biomarcadores patogenia	Tratamiento
Asma alérgica	Síntomas alérgicos	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos esputo	Omalizumab Glucocorticoides
Asma eosinofílica de inicio tardío	Sinusitis Menos alergia EREA	Corticorresistente IL-5 Cisteinil-leucotrienos Eosinófilos en sangre y esputo	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Asma y obesidad	Más en mujeres Muchos síntomas Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
Asma neutrofílica de inicio tardío	Menor FEV_1 Mayor atrapamiento	Neutrófilos esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina ¿Anti IL-17?

8.2.2. Asma eosinofílica de inicio tardío

Supone algo más del 25 % de las asmas graves y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en biopsias bronquiales y esputo, a pesar de tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Pueden cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Un subgrupo desarrolla intolerancia a los AINE y por tanto, enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (EREA). Aunque su prevalencia de atopia es menor, la IgE y la FE_{NO} pueden estar elevadas. En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico y, en ocasiones, inflamación Th2. Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo Th2 mediado por la alergia[19,23]. C

8.2.3. Asma asociada a obesidad

Afecta mayoritariamente a mujeres con un índice de masa corporal elevado. Presentan exacerbaciones frecuentes y muchos síntomas, pero con una función pulmonar poco alterada. Los mecanismos propuestos son múltiples: factores inmunoinflamatorios, hormonales, mecánicos, déficit de vitamina D y presencia de otras comorbilidades, como el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) o el reflujo gastroesofágico[19]. Con frecuencia muestran poca eosinofilia, niveles bajos de FE_{NO} y una pobre respuesta a los glucocorticoides[21]. D

8.2.4. Asma neutrofílica de inicio tardío

Se asocia a un aumento de la metaloproteasa de la matriz MMP-9 en el lavado broncoalveolar y se puede acompañar de limitación crónica del flujo aéreo con importante atrapamiento[19]. Pueden existir antecedentes de tabaquismo y los glucocorticoides son poco eficaces[24]. C

8.3 Diagnóstico y evaluación

Ante la sospecha de AGNC, es recomendable seguir una evaluación sistemática, en centros o unidades especializadas en asma, con un abordaje multidisciplinar, siguiendo un algoritmo diagnóstico de decisión secuencial que incluya los siguientes tres pasos[7,20,25,26]: C

8.3.1 Confirmación del diagnóstico de asma

Se estima que entre un 12 y un 30 % de los pacientes con sospecha de AGNC[26,27] no tienen asma. Para su confirmación se emplearán las exploraciones complementarias habitualmente recomendadas para establecer el diagnóstico de asma de forma objetiva, particularmente las dirigidas a demostrar variabilidad de los flujos espiratorios (ver apartado 2.2). Ante la ausencia de confirmación diagnóstica, se descartará la existencia de otra posible enfermedad simuladora de asma C D

Tabla 8.2. Enfermedades que simulan asma grave no controlada, por orden alfabético

Bronquiectasias
Bronquitis eosinofílica
Enfermedades cardiovasculares: insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar
Enfermedades hereditarias: fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, déficit de α-1 antitripsina
Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide con o sin síndrome seco
Enfermedades vía aérea superior: goteo posnasal
Enfermedades vía aéreas medias: obstrucción mecánica intra o extraluminal de las vías aéreas (laringe, tráquea o bronquios principales), disfunción de cuerdas vocales, neoplasias, granulomas, cuerpo extraño inhalado, pinzas vasculares, etc.
EPOC: bronquitis crónica y enfisema
Hiperventilación de origen psicógeno
Infecciones pulmonares
Infiltrados eosinofílicos pulmonares
Neumonitis por hipersensibilidad
Reflujo gastroesofágico
Síndrome de sensibilidad química múltiple
Síndrome carcinoide
Síndrome de Churg-Strauss y otras vasculitis pulmonares
Tos crónica secundaria a fármacos: IECA, β-bloqueantes no selectivos, etc.
Traqueobroncomalacia adquirida (policondritis recidivante, idiopática)

(tabla 8.2), mediante el uso racional de las exploraciones complementarias resumidas en la tabla 8.3[4-6,20,28]. D

8.3.2 Identificación de factores externos

Encaminados a descartar un AGNC difícil de tratar por circunstancias externas a la enfermedad asmática, se pueden agrupar en:

B

- *Aspectos del paciente*. En el 32-56 % de estos pacientes se constata una pobre adhesión al tratamiento[7,25,26,29]. Por esto, se deberán evaluar el nivel de adherencia terapéutico, así como de la apropiada técnica de inhalación del enfermo (descartar incumplimiento involuntario). Preferiblemente de forma objetiva mediante cuestionarios validados o información de retirada de fármacos en farmacia (véase apartado 3.4.4).
- *Comorbilidades y agravantes*. Diversas enfermedades o procesos, cuando coinciden con asma, pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad. La tabla 8.4 resume las más referenciadas[13,30-32]. C

Tabla 8.3. Exploraciones complementarias recomendadas para el estudio de otras posibles enfermedades simuladoras de asma grave no controlada, clasificadas de menor a mayor invasividad

Análisis en sangre: hemograma y recuento de eosinófilos; inmunoglobulinas y subclases de inmunoglobulinas, autoanticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), IgE total, IgE e IgG específica *Aspergillus*, α-1 antitripsina, hormonas tiroideas. Anti-Ro, anti-La, FR. Dímero-D. Estudio genético fibrosis quística
Radiografía simple de tórax
Electrocardiograma
Respuesta cutánea tardía a *Aspergillus*
Volúmenes pulmonares, transferencia del CO y gases arteriales
Test del sudor
TC de senos paranasales
TC torácica de alta resolución y cortes espiratorios
Recuento de células inflamatorias en el esputo inducido
Evaluación psicológica
Fibrobroncoscopia con biopsia bronquial
Ph-metría esofágica 24 horas
Laringoscopia durante una exacerbación
Biopsia mediante toracotomía

Tabla 8.4. Comorbilidades y agravantes relacionados con un peor control del asma grave

Disfunción de cuerdas vocales	Reflujo gastroesofágico
Factores psicológicos: ansiedad, depresión	Rinosinusitis / poliposis nasal
Fármacos: AINE, β-bloqueantes no selectivos, IECA	Síndrome de hiperventilación
Fibromialgia	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)
Hipertiroidismo	Tabaquismo
Menstruación / menopausia	Traqueomalacia y otras traqueopatías
Obesidad	

- *Desencadenantes de exacerbaciones*. Como la exposición a alérgenos, sobre todo a hongos[33,34], pólenes, epitelios, ácaros, cucarachas[34-38], así como agentes ocupacionales[39-43], a patógenos infecciosos, como el virus de la gripe[44-46], contaminantes y tóxicos[47-51], fármacos como el ácido acetilsalicílico y AINE[52].

8.3.3. Establecimiento del fenotipo de asma grave

Atendiendo fundamentalmente a las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, *prick-test),* funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FE_{NO}), los pacientes serán clasificados según los fenotipos de asma grave descritos en el apartado 8.2 (tabla 8.1)[53-63]. C

El periodo de seguimiento mínimo, por parte de un especialista o unidad especializada, para aceptar el diagnóstico de AGNC, será de 6 meses[6]. D

8.4. Tratamiento

8.4.1 Medidas generales

- *Educación del asma.* Ésta no se diferencia de la habitualmente recomendada para el resto de la población asmática (véase apartado 3.4). No obstante, se extremarán las pertinentes medidas de evitación, se abandonará el tabaquismo y se proscribirá el uso de AINE en pacientes con EREA. Se establecerán planes de acción basados en síntomas y en la medición del flujo espiratorio máximo (PEF). Además, se les adiestrará en el correcto empleo de los dispositivos de inhalación y de los medidores de PEF[64,65]. A

- *Tratamiento farmacológico de base.* De acuerdo con los criterios de inclusión que definen al AGNC, estos pacientes estarán recibiendo un tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, correspondiente al escalón 5 del tratamiento del asma. Dado el control insuficiente de la enfermedad, se añadirá por lo menos uno de los siguientes fármacos: **antileucotrieno, tiotropio o teofilina**[54,66-72] (véase apartado 3.2.1). B

  Si bien los GCI de partícula extrafina han demostrado eficacia terapéutica, al ejercer su acción farmacológica en la vía aérea periférica, por el momento no existe evidencia de una posible mayor eficacia que los GCI de partícula respirable normal en el AGNC[4,73,74]. C

- *Tratamiento de las comorbilidades y efectos secundarios de los glucocorticoides.* En el caso de haberse confirmado la existencia de una comorbilidad o agravante (ver listado de las mismas en la tabla 8.4)[75], se iniciarán las oportunas medidas terapéuticas. En los pacientes corticodependientes, de forma preventiva, se evaluará: el metabolismo osteocálcico (osteoporosis), glucemia (diabetes), salud mental (ansiedad-depresión) y visión (cataratas); enfermedades[76] que serán oportunamente tratadas en caso de aparición[77]. D

8.4.2. Tratamiento según fenotipos de asma grave

Según los cuatro fenotipos de asma grave descritos, los tratamientos preferenciales para cada uno son (tabla 8.1):

- *Asma alérgica.* El anticuerpo monoclonal con capacidad para bloquear la IgE, **omalizumab**, ha demostrado de forma consistente en múltiples estudios, capacidad para reducir las exacerbaciones, la intensidad de los síntomas, el uso de glucocorticoides inhalados y mejorar la calidad de vida. Está indicado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 6 años, con AGNC alérgica, sensibilización a alérgenos perennes, exacerbaciones frecuentes y función pulmonar reducida, a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento ajustado a su nivel de gravedad[55,78]. En un reciente estudio en la práctica habitual en 49 pacientes que aceptaron suspender el tratamiento con omalizumab tras al menos 5 años, un 61 % permaneció con buen control del asma en los 4 años posteriores, el 39 % restante recayó (presentó exacerbación asmática grave) durante el mismo periodo[79]. En caso de decidirse de manera individualizada y consensuada con el paciente la suspensión del tratamiento con omalizumab tras un periodo prolongado de tratamiento, se deberá monitorizar estrechamente el control del asma, ya que es más frecuente observar un empeoramiento en los pacientes en los que se suspende el omalizumab que en los que continúan con el mismo[80]. **A**

  Posibles futuros fármacos anti-Th2, como los anticuerpos anti IL-13 **(tralokinumab),** han mostrado eficacia en estudios preliminares en pacientes con niveles de periostina elevados en sangre[81]. **B**

  Son buenos respondedores a los *glucocorticoides* orales, los cuales constituyen el tratamiento de elección, junto a antifúngicos (además del tratamiento de mantenimiento habitual del AGNC antes descrito), para el tratamiento de la **aspergilosis broncopulmonar alérgica**[82]. **B**

- *Asma eosinofílica de inicio tardío.* Los pacientes con una EREA (intolerancia a los AINE), que cursan con una mayor producción de leucotrienos, podrían ser candidatos a recibir tratamiento con ARLT **(montelukast),** si no lo estaban tomando ya. Sin embargo, la evidencia disponible para dicha recomendación es limitada[83]. **C**

  Los anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando a la IL-5 (**mepolizumab**[61,84-88], **reslizumab**[89,90]) o a su receptor (IL-5Rα) (**benralizumab**[91,92]) han mostrado efectos favorables, sobre todo al disminuir de manera significativa el número de exacerbaciones[93]. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 frente a la IL-5, que evita que esta interleucina pueda unirse a su receptor en la superficie de los eosinófilos, reduciendo su número. Existe una buena correlación entre la eosinofilia en sangre y la eficacia clínica con mepolizumab en pacientes con AGNC eosinofílica[86]. La tasa de reducción de exacerbaciones con mepolizumab respecto a placebo aumenta progresivamente del 52% en pacien- **B**

tes con un recuento basal de eosinófilos en sangre de al menos 150/µl hasta un 70 % en pacientes con un recuento sanguíneo de eosinófilos ≥500/µl[86]. B

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1k) que se une con gran afinidad a la cadena alfa del receptor humano para IL-5 presente en los eosinófilos (IL-5R), con lo que inhibe las acciones biológicas de la IL-5 en estas células. Además, estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos sobre los propios eosinófilos y sus precursores, promoviendo su destrucción por las células *natural killer*, por lo que tiene una marcada acción eosinopénica. En los ensayos clínicos en pacientes con asma grave eosinofílica (al menos 300 eosinófilos/µl en sangre) no controlados con dosis altas de GCI y LABA, la adición de benralizumab, administrado por vía subcutánea cada 8 semanas consiguió una marcada reducción de las exacerbaciones graves del asma (del orden del 50 %), así como una mejoría significativa de la función pulmonar (FEV_1) y una disminución de los síntomas de asma[94,95]. La reducción de las exacerbaciones aumenta con el número de eosinófilos en sangre en situación basal y con la frecuencia de exacerbaciones previas[96]. B

Tanto mepolizumab como benralizumab, administrados por vía subcutánea, han demostrado ser eficaces también en la reducción del uso de glucocorticoides orales[62,97].

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4κ frente a la IL-5, que ha mostrado una reducción significativa (un 54% como promedio) de las exacerbaciones y una mejoría en diversas variables del control actual del asma en pacientes con asma no controlada en tratamiento con dosis medias-altas de GCI y en la gran mayoría un LABA, y que tienen un recuento sanguíneo de eosinófilos ≥400/µl[89,90]. B

El anticuerpo monoclonal **dupilumab**[98,99], dirigido frente a la subunidad α del receptor de la IL-4, que es compartido por la IL-13, inhibe la señalización de ambas interleucinas, y también consigue una reducción significativa de las exacerbaciones. B

- *Asma asociada a obesidad*. La reducción ponderal (quirúrgica o no) ha mostrado mejorar los síntomas, el control, la calidad de vida y la hiperrespuesta bronquial[32,100]. C

- *Asma neutrofílica de inicio tardío*. La eficacia del uso de macrólidos en el tratamiento de mantenimiento del asma, en regímenes prolongados (3 meses) es controvertida. No obstante, un estudio mostró una reducción de las exacerbaciones en un grupo de pacientes con AGNC no eosinofílica tras la administración prolongada de **azitromicina**[23,101]. D

Resultados similares se han obtenido en otro estudio, realizado en Australia, que incluyó a 420 pacientes con fenotipos principalmente eosinofílico y neutrofílico. La reducción en exacerbaciones moderadas-graves fue del 41 % con la administración de azitromicina durante 48 semanas[102]. Dada la limitada evidencia disponible y la alta prevalencia de resistencias a macrólidos en nuestro medio, no

se puede recomendar su uso de forma indiscriminada en todos los pacientes con AGNC; no obstante, se podría considerar en los que padecen frecuentes exacerbaciones infecciosas, individualizando en cada caso los riesgos potenciales.

Está en desarrollo una nueva clase terapéutica, los inhibidores del receptor de la prostaglandina D2. Hasta ahora los resultados de los estudios disponibles[103,104] han sido dispares, por lo que habrá que esperar a los resultados de estudios confirmatorios con **fevipiprant** y **timapiprant**, actualmente en curso[105].

Otro nuevo grupo de fármacos en investigación en AGNC es el de los inhibidores de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), tales como el **tezepelumab**[106] actualmente en fase III de desarrollo clínico.

8.4.3. Otros tratamientos

- *Glucocorticoides parenterales.* Lamentablemente, el fracaso terapéutico en alguno de estos pacientes obliga a efectuar tratamientos prolongados con glucocorticoides orales (asma corticodependiente). En estos casos, en los que resulta imposible alcanzar el control, el objetivo del tratamiento debe ser el de conseguir los mejores resultados posibles con los mínimos efectos secundarios **(control asumible)**[12]. En pautas prolongadas se pueden administrar a días alternos. **D**

  Algunos estudios con diseños poco robustos, efectuados en muestras pequeñas de casos, observaron que la administración de **triamcinolona depot IM** (GC fluorado), en pacientes con asma corticodependiente, en comparación con los GCO habituales, proporcionaba una significativa reducción de las exacerbaciones, un incremento de la función pulmonar y menos efectos secundarios[107,108]. **C**

- *Termoplastia endobronquial.* Procedimiento broncoscópico, que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia[109]. Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de su calidad de vida, un incremento del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones. Estos resultados se mantienen años después de su aplicación y sin efectos secundarios a medio-largo plazo[110-116]. **B**

  Si bien se precisa nueva evidencia para identificar al candidato ideal, en la actualidad se considera preferiblemente indicada en pacientes con AGNC, limitación crónica del flujo aéreo (FEV_1 > 50 % y < 80 %) y sin hipersecreción bronquial. Así mismo, se aconseja su aplicación en centros con experiencia en la atención del AGNC y por endoscopistas suficientemente entrenados. **D**

- *Inmunomoduladores*. Entre otros, **metotrexato y ciclosporina**, aportan escaso beneficio terapéutico, que frecuentemente es a costa de graves efectos secundarios. Se desaconseja su empleo[117]. **B**

8.5 Aspectos diferenciales del asma grave del niño

8.5.1 Definición

La edad marca de forma definitiva el modo de presentación clínica del asma grave mal controlada y su respuesta al tratamiento que puede variar considerablemente desde el lactante al adolescente[118]. En los primeros años de la vida es frecuente que los niños asmáticos presenten exacerbaciones graves, en relación con infecciones virales, que muchas veces requieran hospitalización y que, sin embargo, tengan pocos o ningún síntoma entre las crisis; no obstante, en los niños mayores es más frecuente que tengan clínica persistente o intolerancia al ejercicio entre las crisis, como en los adultos. D

En los niños con crisis agudas, con o sin síntomas intercrisis, se considera AGNC, la que a pesar de un tratamiento correcto con GCI a dosis altas, provoca: 1) al menos un ingreso en una unidad de cuidados intensivos; 2) al menos dos ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso; o 3) al menos dos ciclos de GCO en el año previo[119]. D

La definición en niños mayores y adolescentes coincide con la del adulto[5].

8.5.2 Evaluación inicial

Muchos niños catalogados de asma grave no lo serán tras una evaluación minuciosa[119,120] y hasta un 50 % de los que son referidos a consultas especializadas por síntomas persistentes o mal control, son debidos a un manejo inadecuado de la enfermedad[121]. C

- *Confirmación diagnóstica:* Cuanto menor es el niño, mayor es la probabilidad de que tenga otras enfermedades que simulen asma (tabla 8.5). Se ha comprobado que cerca del 50 % de los preescolares con asma mal controlada tienen asociada una malacia de las vía aéreas[122,123]. Las pruebas de función pulmonar, incluidas las de broncoprovocación, pueden apoyar el diagnóstico de asma grave aunque un resultado normal de las mismas no lo excluye[124]. C
- *Comorbilidades:* es imprescindible evaluar y controlar aquellas comorbilidades que se asocian a un peor control del asma (tabla 8.4).
- *Factores asociados.* Son situaciones que, siendo evitables, influyen decisivamente en el control y evolución de la enfermedad. Han de ser cuidadosamente evaluadas y evitadas: falta de adherencia al tratamiento[125], técnica de inhalación inadecuada[126], exposición a alérgenos[127], al humo del tabaco[128] y factores psicosociales[129] que pueden ser especialmente importantes en el manejo del adolescente. D
- *Fenotipos en asma infantil grave:* el fenotipo preponderante en la infancia es el del asma alérgica. En niños preescolares es frecuente encontrar inflamación neutrofílica en el lavado broncoalveolar, muchas veces asociado a la presencia de bronquitis bacteriana persistente[123]. El fenotipo de asma con obesidad aparece ya en la adolescencia y el de asma eosinofílica está menos definido en la infancia.

Tabla 8.5. Enfermedades que pueden simular asma grave en niños

Bronquiolitis, bronquiolitis obliterante
Bronquitis bacteriana persistente
Aspiración recurrente, reflujo gastroesofágico, alteraciones de la deglución
Prematuridad y enfermedades relacionadas (displasia broncopulmonar)
Fibrosis quística
Cuerpo extraño endobronquial
Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
Discinesia ciliar primaria
Obstrucción/compresión de la vía aérea central
Malformaciones congénitas, incluidas anillos vasculares
Traqueobroncomalacia
Tumor carcinoide u otros
Masa mediastínica/nódulo linfoide
Cardiopatía congénita
Patología pulmonar intersticial
Enfermedades del tejido conectivo
Disfunción de cuerdas vocales

La evaluación del niño con asma grave ha de llevarse a cabo en consulta especializada y debe incluir: función pulmonar con prueba broncodilatadora, marcadores de inflamación (FE_{NO}, esputo inducido, lavado broncoalveolar) estudio de atopia *(prick test y/o RAST)*, fibrobroncoscopia en casos seleccionados y estudio de imagen (tomografía computarizada de alta resolución), fundamentalmente para descartar otras patologías o comorbilidades. **D**

8.5.3 Tratamiento

Existe poca evidencia y de calidad sobre cuáles son las mejores opciones terapéuticas en niños con AGNC, a pesar de recibir un tratamiento correcto para su gravedad (GCI a dosis altas más LABA)[130]. Las opciones disponibles son: incrementar la dosis de GCI por encima de las recomendadas, GCO, tiotropio, anticuerpos monoclonales anti-IgE, tratamiento de la inflamación de la vía aérea distal, teofilina en dosis bajas, triamcinolona intramuscular y otros fármacos sin indicación para el asma pero que pueden ser de utilidad como los macrólidos, ciclosporina, metotrexato o inmunoglobulinas iv. Los nuevos tratamientos biológicos, a excepción del omalizumab, aunque prometedores, todavía no han sido estudiados convenientemente en niño[131]. **D**

Pocos niños se benefician de dosis mayores de 500 µg/día de fluticasona, en casos refractarios se puede realizar una prueba con dosis elevadas de hasta 2.000 µg/día, sobre todo para intentar reducir la dosis de GCO. Se debe intentar volver a dosis normales en cuanto sea posible. Hay que tener en cuenta que dosis ⩾ 500 µg/día de fluticasona se han relacionado con efectos secundarios importantes en algunos niños[132]. C

No hay datos sobre el efecto de los glucocorticoides orales en asmáticos tratados con GCI a dosis elevadas, más LABA, más montelukast, pero es la opción generalmente recomendada. Se puede efectuar un ensayo terapéutico con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día que se reducirá en cuanto sea posible. Se tienen que monitorizar los efectos secundarios. D

En niños con asma moderada-grave no controlados con combinación GCI/LABA se podría asociar tiotropio[133].

Los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) son útiles para el tratamiento de niños mayores de 6 años con asma atópica que no se controla adecuadamente con el tratamiento habitual. Omalizumab reduce las exacerbaciones, uso de medicación de rescate y mejora la calidad de vida de estos pacientes[134-137]. A

La teofilina a dosis bajas tiene algunas propiedades inmunomoduladoras que la hacen atractiva como terapia asociada a GCI pero, aunque se ha utilizado mucho en el pasado, está poco estudiada en niños[137]. Es aceptable realizar una prueba en pacientes no controlados de otra manera. C

La triamcinolona depot intramuscular podría ser útil en niños con asma refractaria[138] sobre todo en pacientes no cumplidores con el tratamiento con GCO.

Los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador junto con propiedades antibacterianas que los hacen atractivos para el tratamiento del asma grave y se ha propuesto su uso para el tratamiento del asma neutrofílica. En los escasos estudios realizados, no parece tener eficacia en asma grave[139]. Probablemente, parte del efecto observado sobre la clínica en preescolares con sibilancias persistentes esté en relación con su efecto antibacteriano. D

En niños muy seleccionados con asma grave que no responden a GCO, se podría considerar efectuar un tratamiento de prueba con ciclosporina, metotrexato o inmunoglobulinas iv, aunque su nivel de evidencia es muy bajo. C

En lactantes y preescolares el nivel de evidencia de los estudios es aún menor. Cuando los síntomas no se controlan con dosis altas de GCI combinado con montelukast, aunque no se ha establecido cuál es la mejor opción terapéutica, se puede añadir teofilina a dosis bajas o GCO durante unas semanas. La necesidad de incrementar el nivel de tratamiento debe ser reevaluada en todas y cada una de D

las visitas tratando de mantenerlo durante el menor tiempo posible. Especialmente relevante a esta edad, por sus dificultades, es garantizar una técnica de inhalación adecuada. C

No hay datos suficientes de seguridad y eficacia de los LABA asociados a GCI por debajo de los 4 años, aunque podría valorarse su uso, fuera de ficha técnica, en casos seleccionados. D Otros fármacos, como macrólidos u omalizumab, no han sido estudiados en esta franja etaria. Los antibióticos son útiles para el tratamiento de la bronquitis bacteriana persistente que puede complicar o simular el diagnóstico, sobre todo en niños preescolares[140,141]. C

RECOMENDACIONES

8.1. Se define el asma grave no controlada como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses.	R2
8.2. El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas o fenotipos. Su identificación puede conllevar tratamientos diferenciales, por lo que en la evaluación diagnóstica del asma grave no controlada se recomienda establecer su fenotipo.	R2
8.3. En el asma grave no controlada del adulto se pueden identificar al menos cuatro fenotipos: asma alérgica; asma eosinofílica de inicio tardío; asma asociada a obesidad; y asma neutrofílica de inicio tardío.	R2
8.4. Se recomienda efectuar la evaluación diagnóstica del asma grave no controlada en centros o unidades especializadas de asma, mediante un algoritmo de decisión secuencial.	R2
8.5. La evaluación diagnóstica protocolizada del asma grave no controlada descansa en tres acciones clave: 1.º Confirmar el diagnóstico de asma de forma objetiva; 2.º Identificar la existencia de factores externos a la enfermedad asmática (adhesión terapéutica, técnica de inhalación del paciente, comorbilidades o agravantes, desencadenantes de exacerbaciones); y 3.º Establecer el fenotipo de asma grave.	R2
8.6. El tratamiento general del asma grave no controlada incluye: la prescripción de los fármacos recomendados en los escalones 5 y 6 (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, y al menos un tercer fármaco (antileucotrieno, tiotropio o teofilina), administración del programa de educación de asma, tratamiento de las comorbilidades/agravantes y prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides.	R2
8.7. El **tratamiento específico** del AGNC, añadido al tratamiento general, descansa en la administración de determinados fármacos o tratamientos reservados a pacientes de los siguientes fenotipos de asma grave:	

• *Asma alérgica:* omalizumab.	R1
• *Asma eosinofílica de inicio tardío:* mepolizumab o reslizumab. Y en pacientes con EREA se podría considerar añadir ARLT.	R1
• *Asma asociada a obesidad:* reducción ponderal, cirugía bariátrica.	R2
• *Asma neutrofílica de inicio tardío:* se podría considerar azitromicina.	R2
8.8. En pacientes con asma grave no controlada corticodependiente se recomienda efectuar un ensayo terapéutico con triamcinolona depot IM.	R2
8.9. En pacientes con asma grave no controlada y limitación crónica del flujo aéreo (FEV_1 > 50 % y < 80 %) se podría indicar termoplastia endobronquial, en centros con experiencia en la atención del asma grave no controlada y por endoscopistas entrenados.	R2
8.10. En niños con asma grave no controlada, sobre todo en los más pequeños, el primer paso es confirmar el diagnóstico de asma.	R1
8.11. Es prioritario evaluar la adherencia al tratamiento y la técnica inhalatoria ya que constituyen la primera causa de pérdida de control en el asma infantil. Al mismo tiempo se ha de investigar la exposición ambiental a alérgenos y/o contaminación ambiental, así como problemas psicosociales.	R2
8.12. En el asma grave no controlada infantil se recomienda evaluar la presencia de enfermedades sobreañadidas (comorbilidades).	R1
8.13. En niños con asma grave no controlada a pesar de estar con la medicación correcta, se puede efectuar un ensayo terapéutico con dosis mayores de las recomendadas de GCI (hasta 2.000 µg/día de fluticasona). En cuanto sea posible se deberán reducir las dosis.	R2
8.14. El uso prolongado de glucocorticoides orales puede mejorar el control del asma, pero deben valorarse cuidadosamente los efectos secundarios.	R2
8.15. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) son útiles para el tratamiento de niños mayores de 6 años con asma atópica grave.	R1
8.16. El tratamiento con antibióticos es útil en los niños en los que se sospecha bronquitis bacteriana persistente.	R1
8.17. En niños muy seleccionados con asma grave no controlada que no responde a glucocorticoides orales, o que éstos produzcan efectos secundarios importantes, podría considerarse efectuar un tratamiento de prueba con azitromicina, ciclosporina, metotrexato o inmunoglobulinas iv, aunque su nivel de evidencia es muy bajo.	R2

Bibliografía

1. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J. 2008; 32: 545-54.
2. 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.
3. Martínez-Moragón E, Serra-Batllés J, de Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al.; por el grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 481-6.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk J, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43: 343-73.
5. Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, Gómez-Torrijos E, Cárdenas R, Sánchez-García S, et al. Severe Asthma Working Group of the SEAIC Asthma Committee. Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 460-75.
6. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Verrsnel J, et al.; on behalf of the members of the Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Thorax. 2011; 66: 910-17.
7. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 926-38.
8. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 466-71.
9. Keenan CR, Salem S, Fietz ER, Gualano RC, Stewart AG. Glucocorticoid-resistant asthma and novel anti-inflammatory drugs. Drug Discovery Today. 2012; 17: 1031-8.
10. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: S125–S140.
11. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. Ann J Respir Crit Care Med. 1996; 154: S45-S48.
12. Reddy D, Little F. Glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. J Asthma. 2013; 50(10): 1036-44.
13. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using a clustering analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 315-23.
14. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. Immunol Rev. 2011; 242 (1): 220-32.
15. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 218-24.
16. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. Eur Respir J. 2011; 38: 310-7.
17. Lotvall J, Akdis A, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma enditypes: a new approach to classification of disease entlities within the asthma síndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 533-60.
18. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013; 13: 249-56.
19. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. J Leukoc Biol. 2012; 91: 557-69.
20. Cisneros C. Normativa SEPAR del asma grave no controlada. Arch Bronconeumol 2015. Disponible en http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/eop/S0300-2896%2814%2900492-X.pdf (Última visita el 30 de marzo de 2015).
21. Martinez FD, Vercell D. Asthma. Lancet. 2013; 382: 1360-72.

22. Erzurum SC, Gaston BM. Biomarkers in asthma: a real hope to better manage asthma. Clin Chest Med. 2012; 33(3): 459-71.
23. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nature Medicine. 2013; 19(8): 977-9.
24. Green RH. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identificación of subgroup with isolated sputum neutrophilia and por response to inhaled corticosteroids. Thorax. 2002; 57: 875-9.
25. 25. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax. 2003; 58: 561-6.
26. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult –to treat asthma. Eur Respir J. 2003; 22: 478-83.
27. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al.; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. CMAJ. 2008; 179: 1121-31.
28. Gibeon D, Chung KF. The investigation of severe asthma to define phenotypes. Clin Exp Allergy. 2012; 42: 678-92.
29. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention yo improve non-adherence in difficult to control asthma. Respir Med. 2011; 105: 1308-15.
30. Bilodeau L, Boulay ME, Prince P, Boisvert P, Boulet LP. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyps. Rhinology. 2010; 48: 420-5.
31. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. Thorax. 2010; 65: 787-94.
32. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(2): 405-13.
33. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 1218-25.
34. 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.
35. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 694-8.
36. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M. Inner city asthma study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and athma morbidity. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 478-85.
37. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112: 362-8.
38. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold Alternaria alternata. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 610-7.
39. Chester DA, Hanna EA, Pickelman BG, Rosenman KD. Asthma death after spraying polyurethane truck bedliner. Am J Ind Med. 2005; 48: 78-84.
40. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Höglund A, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. Eur Respir J. 2010; 36: 743-50.
41. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffman F, Kennedy S. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 440-5.
42. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med. 2005; 62: 290-9.
43. Ortega HG, Kreiss K, Schill DP, Weissman DN. Fatal asthma from powdering shark cartilage and review of fatal occupational asthma literature. Am J Ind Med. 2002; 42: 50-4.

44. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006; 6: 56-61.
45. Murray CS, Poletti G, Kebadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. Thorax. 2006; 61: 376-82.
46. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis in associated with clinical severity in virus-induced asthma. Eur Respir J. 2002; 19: 68-75.
47. Fauroux B, Sampil M, Quénel P, Lemoullec Y. Ozone: a trigger for hospital pediatric asthma emergency room visits. Pediatr Pulmonol. 2000; 30: 41-6.
48. Feo Brito F, Mur Gimeno P, Martínez C, Tobías A, Suárez L, Guerra F, et al. Air pollution and seasonal asthma during the pollen season. A cohort study in Puertollano and Ciudad Real (Spain). Allergy. 2007; 62: 1152-7.
49. Galan I, Tobias A, Banegas JR, Aranguez E. Short-term effects of air pollution on daily asthma emergency room admissions. Eur Respir J. 2003; 22: 1-7.
50. Mur Gimeno P, Feo Brito F, Martínez C, Tobías A, Suárez L, Guerra F, et al. Decompensation of pollen-induced asthma in two twons with different pollution levels in La Mancha, Spain. Clin Exp Allergy. 2007; 37: 558-63.
51. Schwartz J, Slater D, Timothy V, Larson T, William E, Keonig JQ. Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 826-31.
52. Jenkins K, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ. 2004; 328: 434-7.
53. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380(9842): 651-9.
54. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367(13): 1198-207.
55. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy. 2005; 60: 302-8.
56. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al.; Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 1002-8.
57. Castro M, Mathur s, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 1125-32.
58. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Eng J Med. 2009; 360: 973-84.
59. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 1086-96.
60. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. PLos One. 2013; 8: e59872.
61. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13): 1198-207.
62. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13): 1189–97.
63. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al.; T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor alpha blockade in severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 549-58.

64. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).
65. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, eds. Manual of asthma management. WB Saunders; 1995: 378-92.
66. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J RespirCrit Care Med. 2004; 170: 836-44.
67. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. 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.
68. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. Pulm Pharmacol Ther. 2003; 16: 237-40.
69. Inoue H, Komori M, Matsumoto T, Fukuyama S, Matsumura M, Nakano T, et al. Effects of salmeterol in patients with persistent asthma receiving inhaled corticosteroid plus theophylline. Respiration. 2007; 74: 611-6.
70. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patinets with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 308-14.
71. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2010; 363: 1715-26.
72. Tian JW, Chen JW, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma. A meta-analysis. Respir Care. 2014; 59(5): 654-66.
73. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD003534
74. Bateman ED. Eficacia y seguridad de ciclesonida en dosis altas en el tratamiento del asma grave. Expert Rev Respir Med. 2013; 7(4): 339-48.
75. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al.; CPASMA Trial Group. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. Allergy. Octubre de 2016. 71: on line Oct 12. doi: 10.1111/all.13070.
76. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall Cet al.; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. Thorax. 2016; 71(4): 339-46.
77. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, Ten Brinke A. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. Respir Med. 2014; 108: 438-44.
78. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standar theraphy; a randomized trial. Ann Intern Med. 2011; 154: 573-82.
79. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C; Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 2017 Oct 27. pii: thoraxjnl-2017-210017. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210017
80. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140: 162-169.e2
81. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. Eur Respir J. 2013; 41: 330-8.

82. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Eur Respir J. 2014; 43(5): 1487-500.
83. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 9-14.
84. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012; 380: 651-9.
85. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. Eur Respir J. 2014 44: 239-41.
86. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016; 4: 549-56.
87. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371: 1189–97.
88. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study. Clin Ther. 2016;38:2058-2070.e1.
89. Castro M, Zangrilli J, Weschler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015; 3: 355-66.
90. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. Chest. 2016; 150: 789-98.
91. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. Lancet Respir Med. 2014; 2: 878-90.
92. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016; 388(10056): 2115-27.
93. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 9: CD010834.
94. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016; 388(10056): 2115-27.
95. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016; 388(10056): 2128-41.
96. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med. 2018; 6: 51-64.
97. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med. 2017; 376: 2448-58.
98. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013; 368: 2455–66.
99. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus

a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31-44.
100. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43(5): 1368-77.
101. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013; 68: 322-9.
102. Norman P. Update on the status of DP2 receptor antagonists; from proof of concept through clinical failures to promising new drugs. Expert Opin Investig Drugs. 2014; 23(1): 55-66.
103. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, Holzhauer B, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2016; 4(9): 699-07.
104. Bel EH, Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait!. Chest. 2017; 152(6): 1276-82.
105. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017; 390(10095): 659-68.
106. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2017; 377(10): 936-46.
107. Ojirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH Jr. Hight-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. N Engl J Med. 1991; 324: 585-9.
108. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. Am J Respir Cir Care Med. 2004; 170: 601-5.
109. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret MC, Knapp D, Hamidi F, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopathological correlations. J Allergy Clin Immunol. 2016 Sep 5. pii: S0091-6749(16)30896-X.
110. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al.; AIR Trial StudyGroup. Asthma control during theyear after bronchial thermoplasty. N Engl J Med. 2007; 356(13): 1327-37.
111. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Research in SevereAsthma (RISA) Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176(12): 1185-91.
112. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; Asthma Intervention Research (AIR) 2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: amulticenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181(2): 116-24.
113. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al.AIR Trial StudyGroup. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. BMC Pulm Med. 2011; 11: 8.
114. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Asthma Intervention Research (AIR) 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(6): 1295-302.
115. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Research in Severe Asthma (RISA) Trial Study Group. Safety of bronchial hermoplasty in patients with severe refractory asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111(5): 402-7.
116. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (3): CD009910.
117. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000391.

118. Hedlin G, Bush A, Lodrup-Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. Eur Respir J. 2010; 36: 196-201.
119. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet. 2010; 376: 814-25.
120. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. Paed Respir Rev. 2004; 5: 199-206.
121. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance de nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. Arch dis Child. 2009; 94: 780-4.
122. Baraldi E, Donegà S, Carraro S, Farina M, Barbato A, Cutrone C. Tracheobronchomalacia in wheezing Young children poorly responsive to asthma therapy. Allergy. 2010; 65: 1058-72.
123. De Baets F, de Schutter I, Aarts C, Haerynck F, van daele S, de Wachter, et al. Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms. Eur Respir J. 2012; 39: 392-5.
124. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child-does lung function matter? Acta Paediatr. 2010; 99: 404-10.
125. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. Clin Chest Med. 2012; 33: 785-95.
126. Walia M, Paul L, Satyavani A, Lodha R, Kalaivani M, Kabra SK. Assessment of inhalation technique and determinants of incorrect performance among children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2006; 41: 1082-87.
127. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol. 2013; 13: 9-22.
128. Suárez RG, Galván C, Oliva C, Aguirre A, Vázquez C; Grupo de Trabajo sobre Tabaquismo de la Infancia y Adolescencia de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Exposición pasiva al humo del tabaco del niño asmático y su asociación con la gravedad del asma. An Pediatr (Barc). 2013; 78: 35-42.
129. Sales J, Fivush R, Teague GW. The role of parental coping in children with asthma's psychological well-being and asthma-related quality of life. J Pediatr Psychol. 2008; 33: 208-19.
130. Bush A, Pedersen S, Hedlin G et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where?. Eur Respir J 2011: 38: 947-58.
131. Quirce S, Bobolea I, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. Arch Bronconeumol. 2014; 50(8): 355-61.
132. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child. 2002; 87: 457-61.
133. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to- severe symptomatic asthma: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28: 573-8.
134. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane database of systematc reviews. 2014; (1): CD003559.
135. Busse WW1, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti- IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011: 364: 1005–15.
136. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2011; 41(2): 160-70.
137. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lassersson TJ. Orat xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (1): CD002885.
138. Panickar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 421-5.
139. Strunk RC, Bacharier LB, Philips BR, Szefler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. J Allegy Clin Immunol. 2008; 122: 1138-44.
140. Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, Kabesch M, Hansen G. Wheeze in Preschool Age Is Associated with Pulmonary Bacterial Infection and Resolves after Antibiotic Therapy. PLoS One. 2011; 6(11): e27913.
141. De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, de Waele M, Crokaert F, Verhaegen J, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. BMC Pediatr. 2012; 22; 12: 83.

9. Circunstancias especiales

9.1 Asma y embarazo

El 4-7 % de las embarazadas padece asma, siendo el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo. Hasta un 20 % de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6 % precisa ingreso hospitalario por agudización grave[1]. Dichas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50 % puede padecer una exacerbación[2]. Ello podría deberse a cambios mecánicos y hormonales y al miedo a utilizar medicamentos por parte de la madre o del médico[3]. B

Por otro lado, un estudio prospectivo efectuado en 1.283 embarazadas constató que el excesivo incremento de peso en el primer trimestre del embarazo era un factor de riesgo para presentar una exacerbación de asma[4]. B

9.1.1 Efectos del asma sobre el embarazo

La mayoría de las mujeres con asma tienen embarazos normales y el riesgo de complicaciones es pequeño en aquellas personas con asma bien controlada. B

Aunque dicho riesgo sea bajo, las embarazadas con asma corren un mayor riesgo de complicaciones maternas y placentarias. El mal control del asma está asociado en el niño a prematuridad, bajo peso al nacer e incremento de la mortalidad perinatal, y en la madre a un mayor riesgo de preeclampsia[5]. No obstante, sólo las exacerbaciones asmáticas graves padecidas en el primer trimestre del embarazo conllevan un mayor riesgo de malformación fetal[6].

Si el asma está bien controlada, apenas existe un incremento del riesgo de complicaciones maternas o fetales[7].

9.1.2 Tratamiento del asma en el embarazo

Prácticamente todos los medicamentos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta; sin embargo, las ventajas de tratar el asma durante el embarazo supera a los inconvenientes potenciales del uso de la medicación[8].

La utilización adecuada de glucocorticoides inhalados, agonistas β_2-adrenérgicos, montelukast y teofilina no se asocia con un aumento de anomalías fetales[9]. B

Los glucocorticoides inhalados previenen la exacerbación del asma durante el embarazo[7,10,11]. A

La budesónida es un medicamento seguro en el embarazo[12]. Un estudio realizado en 2014 recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con budesónida inhalada durante el periodo de gestación no constató una mayor incidencia de teratogénesis (3,8 %), en comparación con la de la población general (3,5 %)[13]. C

Aunque los estudios de seguridad del uso de los agonistas β_2-adrenérgicos en el embarazo no son totalmente concluyentes, y un estudio reciente constató un ligero mayor riesgo de incidencia de fisura palatina[14] y gastrosquisis, no se desaconseja su uso[15]. B

Los glucocorticoides orales ocasionan efectos teratógenos, no obstante se debe valorar el riesgo-beneficio en cada caso, pues en algunas ocasiones no se puede interrumpir su administración[16]. C

Durante el embarazo se puede mejorar el control del asma y prevenir las exacerbaciones, mediante el uso de algoritmos que incorporan la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) y los síntomas para ajustar el tratamiento[17]. B

Las necesidades de medicación para el asma en las mujeres deben ser evaluadas periódicamente a la luz de los criterios de control de la enfermedad[18].

9.2 Asma relacionada con el trabajo

El asma relacionada con el trabajo (ART) es el asma cuyos síntomas y/o estudios de función pulmonar o de inflamación bronquial tienen relación con la exposición laboral. Incluye el asma ocupacional (AO) y el asma exacerbada por el trabajo (AET)[18] (figura 9.1).

9.2.1 Asma ocupacional

El AO es el asma inducida por la exposición laboral, causada por agentes (tabla 9.1) que se encuentran exclusivamente en el lugar de trabajo. Es la enfermedad ocupacional respiratoria más frecuente y el riesgo atribuible a la exposición laboral es del 10 al 25 %, equivalente a una incidencia de 250 a 300 casos por millón por año[19]. C

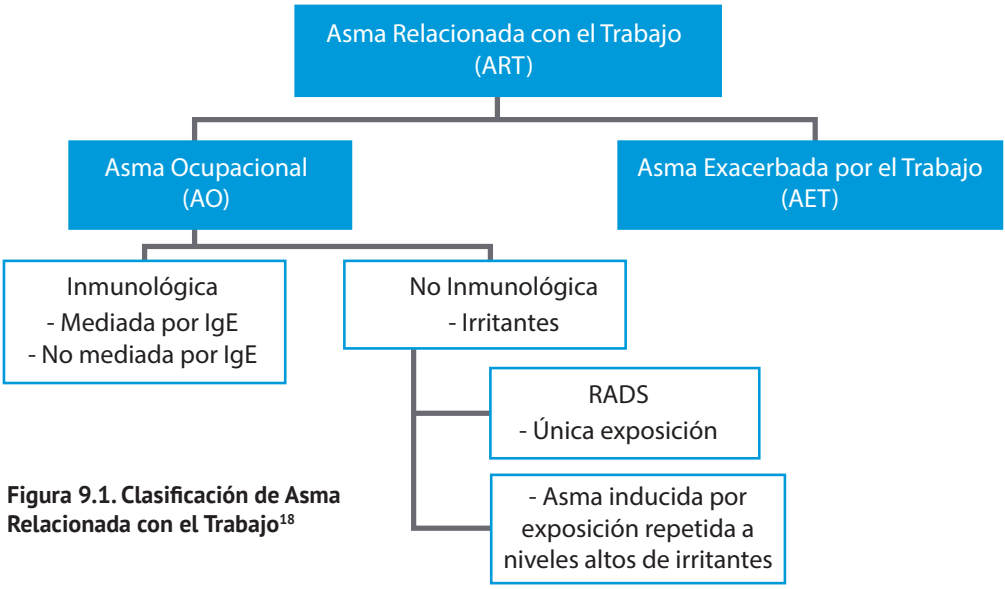

Figura 9.1. Clasificación de Asma Relacionada con el Trabajo[18]

9.2.1.1 Tipos de asma ocupacional

1) AO Inmunológica: inducida por sensibilización a agentes específicos en el medio de trabajo a través de un mecanismo asociado a una respuesta inmunológica específica[20]. Los más frecuentes son los agentes de alto peso molecular (APM), (proteínas o glicopéptidos, > 10 kDa) que causan una producción específica de IgE y respuesta alérgica típica. Los agentes de bajo peso molecular (BPM) son productos químicos que producen asma a través de un mecanismo no comprendido del todo, pero que sugiere sensibilización. **C**
2) AO no inmunológica: inducida por irritantes, en ausencia de sensibilización[18]. El síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS)[21] es la forma más representativa de este tipo de asma. Los criterios iniciales de Brooks fueron modificados posteriormente[22] y actualmente se usa el término de asma inducida por irritantes, que incluye casos de asma tras una o más exposiciones a altos niveles de exposición. **D**

9.2.1.2 Factores de riesgo

1) Nivel de exposición: a mayor nivel, más riesgo de desarrollo de asma, tanto a agentes de APM, BPM[23], como irritantes[24]. **C**
2) Atopia: sobre todo en los expuestos a agentes de APM[25].
3) Rinitis: a menudo acompaña o precede al asma producida por agentes de APM[26].
4) Tabaco: puede existir una asociación con el desarrollo de asma por agentes de APM y de BPM, que actúan por un mecanismo mediado por IgE[27].

Tabla 9.1. Agentes causantes de asma ocupacional[20,26]

Clase	Agente	Trabajos con riesgo de exposición
Alto peso molecular		
Animales	Ácaros, ratas, crustáceos, epitelios de mamíferos, etc.	Trabajadores de laboratorio, agricultores, veterinarios, procesadores de marisco
Cereales y harinas	Polvo de cereales, trigo, cebada, avena, maíz	Panificadora, panadería, pastelería, industria cervecera
Enzimas	Amilasa, alcalasa	Laboratorios farmacéuticos, panadería
Látex	Látex	Personal sanitario
Bajo peso molecular		
Diisocianatos	Disocianato de tolueno (TDI), de metileno (MDI) y de hexametileno (HDI)	Espumas de poliuretano, barnices, plásticos, aislantes, pinturas con pistolas
Anhídridos ácidos	Ácido ftálico, ácido trimelítico, anhídrido maleico, anhídrido trimelítico	Resinas y plásticos, industrias químicas y de adhesivos
Metales	Sales de níquel, platino, cobalto, cromo, acero inoxidable	Refinerías de platino, pulidores, esmerilado, curtidores
Biocidas	Glutaraldehído y clorhexidina	Sanitarios
Maderas	Cedro rojo y maderas tropicales	Carpintería, soldadura electrónica
Antibióticos	Penicilina, espiramicina, tetraciclina	Industria farmacéutica
Irritantes		
Lejía/salfumán	Cloro, amoníaco, ClH	Limpieza
Humos	Humos	Bomberos
Gases	NO_2, SO_2, ozono	Metalurgia, agricultura
Otros	Resina, ácido acético, sosas	Sanitarios, industria química

9.2.1.3 Diagnóstico

Requiere confirmar el diagnóstico de asma y demostrar su relación con el medio laboral[18]. En la tabla 9.2 se detallan las pruebas diagnósticas y en la figura 9.2 se adjunta el algoritmo diagnóstico. **C**

9.2.1.4 Tratamiento

El paciente con AO por un agente sensibilizante debe ser retirado de la fuente de exposición[28]. Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo trasladándose a zonas de menor exposición, junto con aplicación de medidas de higiene industrial para disminuir la exposición. **B**

Tabla 9.2. Pruebas diagnósticas en el asma ocupacional

Pruebas diagnósticas	Valor diagnóstico
Historia clínica y laboral	- Esencial, pero valor diagnóstico predictivo positivo bajo[26].
Pruebas alérgicas	- Sensibilización IgE → Prick test cutáneo identifica el alérgeno. - Positividad solamente indica que existe sensibilización[24].
Monitorización PEF: periodo laboral vs periodo no laboral	- Sensibilidad : 81-87%. - Especificidad: 74-89%[28].
Hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI): periodo laboral vs no laboral	- Asociada a monitorización del PEF. - Valor añadido pero sin aumento de sensibilidad ni especificidad[27].
Esputo inducido	- La mayoría patrón eosinofílico (> 3 %). - Mejora la sensibilidad de la prueba de broncoprovocación específica[17].
Fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})	- Información añadida a la prueba de broncoprovocación específica en caso de no disponer de esputo inducido[17].
Prueba de provocación bronquial específica (PBE)	- Inhalación del agente sospechoso a dosis crecientes. - Monitorización seriada del FEV_1. - Es la prueba más fiable y de referencia para confirmar el AO[29].

Los síntomas de asma e HRB persisten en aproximadamente el 70 % de los pacientes, años después de separarles del lugar de exposición[24]. C

9.2.2 Asma exacerbada por el trabajo (AET)

Es el asma preexistente o concomitante que empeora debido a las condiciones en el trabajo[28]. Estas condiciones pueden ser: irritantes químicos, polvo, tabaquismo pasivo, alérgenos comunes y otros como estrés, temperatura (frío o calor) y ejercicio físico. C

Tiene una prevalencia del 21,5 % y comparada con el asma no relacionada con el trabajo se asocia con mayor número de días con síntomas y mayor utilización de recursos de salud. El diagnóstico se basa en relacionar el trabajo con las exacerbaciones de asma y, sobre todo, descartar que sea un AO. El tratamiento se realiza optimizando la medicación y/o reduciendo la exposición en el trabajo[31]. C

9.3 Asma inducida por el ejercicio físico

Se define como la obstrucción transitoria de las vías aéreas bajas que se presenta después de un ejercicio enérgico[32]. C

Está ocasionada por el incremento de osmolaridad de la superficie de la vía aérea que se presenta por el enfriamiento y deshidratación provocada por la hiperventilación[33].

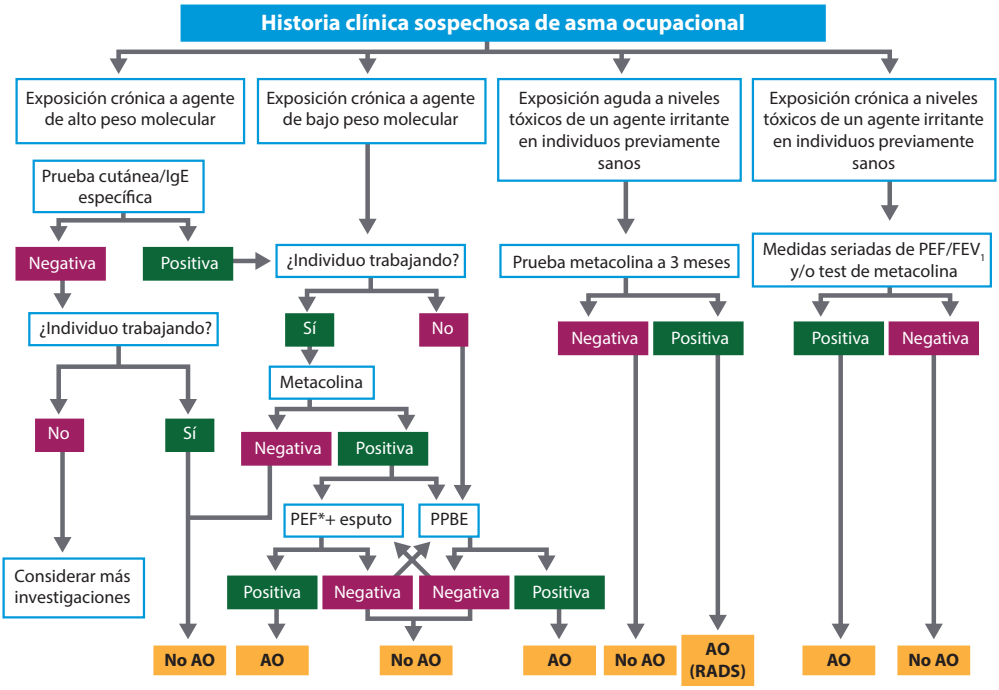

Figura 9.2. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional

AO: asma ocupacional; RADS: síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea; PPBE: prueba de provocación bronquial especíca; PEF: flujo espiratorio máximo.

*Mediciones realizadas tras 15 días de periodo laboral y 15 días de baja laboral; esputo: análisis del cambio en el número de eosinólos

Se acompaña de la liberación de mediadores como prostaglandinas, linfocitos T e histamina. Puede ser la expresión de una predisposición genética y la interacción medioambiental de la polución y el estrés oxidativo que ésta ocasiona[34]. **B**

La prevalencia varía según la edad (mayor en jóvenes), sexo (más frecuente en mujeres), ámbito de residencia (más en urbanos) y la raza (más en afroamericanos)[35]. **C**

La sintomatología (tos y disnea con sibilancias) suele presentarse durante o una vez finalizado el ejercicio, con un periodo refractario de 2 a 3 horas tras su aparición[36]. **B**

Los síntomas autodefinidos no son una herramienta fiable para el diagnóstico. La caída del FEV_1 por encima del 10 %, determinada 30 minutos después del ejercicio y comparada con el FEV_1 previo es la prueba diagnóstica[37]. **A**

Es necesario hacer un diagnóstico diferencial con patologías laríngeas o glóticas, así como con otros procesos que cursan con disnea con el ejercicio como la EPOC, obesidad, defectos anatómicos, parálisis diafragmática, fibrosis pulmonar u enfermedades pulmonares restrictivas[38]. **B**

Es más frecuente en asmáticos graves o mal controlados[39]. Su asociación con la presencia de reflujo gastroesofágico no está bien establecida.

El uso de agonistas β_2–adrenérgicos de acción corta (SABA) empleados de manera ocasional, unos 10 minutos antes del ejercicio, constituyen el tratamiento de elección. No obstante, si se utilizan de manera regular, presentan una progresiva pérdida de efectividad[40,41]. A

Los GCI deben utilizarse asociados a agonistas β_2–adrenérgicos en los casos en los que sea preciso el tratamiento de manera continuada, ya que disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis[42]. A

Los ARLT pueden ser utilizados de manera ocasional o continuada. No inducen tolerancia aunque son menos efectivos para la prevención y no se utilizan para revertir una obstrucción ya establecida[43]. A

La realización de ejercicios de calentamiento de intensidad ascendente, previamente al inicio de la actividad deportiva, puede disminuir la intensidad de la broncoconstricción[44,45]. A

La reducción de la ingesta de sodio y el consumo de suplementos de ácido ascórbico o de aceite de pescado, podrían reducir la intensidad de las crisis[46]. C

9.4 Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA)

Antiguamente conocida como intolerancia al ácido acetilsalicílico o a los antinflamatorios no esteroideos (AINE), en la actualidad se la denomina EREA, pues hace referencia a las reacciones agudas de la vía aérea, tanto superior como inferior, tras la ingestión de ácido acetilsalicílico u otros AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1)[47,48]. Estas reacciones se presentan en un 20-40 % de los adultos que padecen asma y/o rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal[49-51]. El asma suele ser grave[52]. C

Una revisión sistemática de la literaria establece que la prevalencia de EREA es del 7 % en el asma del adulto[53]. B

Las reacciones por AINE ocurren entre los 30 minutos y 3 horas después de su ingesta y se presentan como un empeoramiento brusco del asma y de la congestión nasal, acompañados a veces por otros síntomas que precisan tratamiento urgente. Muchas de estas reacciones son graves y, raramente, mortales. La evitación de los AINE no resuelve el asma o la poliposis[36,48]. C

Su patogenia no está totalmente caracterizada. Existe una intensa inflamación eosinofílica y una hiperproducción de IL-5 local y de LTC_4, LTD_4 y LTE_4[54] y una sobreexpresión de C

sus receptores[55,56]. En muchos casos se detecta una sobreexpresión de la LTC_4 sintetasa en eosinófilos y mastocitos[57]. Esto puede explicarse parcialmente por el polimorfismo genético del gen de la LTC_4 sintetasa que padece el 70 % de los pacientes con EREA[58]. C

9.4.1 Diagnóstico

Se debe sospechar ante cualquier asmático que presente rinosinusitis crónica y poliposis nasal, mediante una anamnesis detallada en la que se relacione la toma de un AINE con exacerbaciones. En caso de duda, y ante la ausencia de pruebas in vitro, el diagnóstico de confirmación de la EREA debe realizarse usando técnicas de exposición controlada con un AINE[49], preferentemente el ácido acetilsalicílico. La vía de administración puede ser oral, bronquial (inhalada) o nasal. Estas dos últimas son más seguras, pero su negatividad no excluye el diagnóstico, por lo que, en estos casos, hay que confirmar el resultado con la oral[56,59-62] (figura 9.3). C

9.4.2 Tratamiento

El tratamiento de la EREA debe comprender, por una parte, el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades de base (asma, poliposis nasal)[63] y, por otra, la evitación de AINE que inhiben la COX-1[52] (tabla 9.3) y, en casos seleccionados, la desensibilización con ácido acetilsalicílico[64,65]. C

Algunos estudios han observado mejoría en los pacientes con asma moderada o grave tras la adición de ARLT al tratamiento habitual[66-68], así como en los pacientes con síntomas nasales, incluso en ausencia de asma[67,69,70]. C

Estos pacientes podrán recibir paracetamol. No obstante, no se excederán dosis superiores a 650 mg pues podrían presentar también reacciones adversas[71,72].

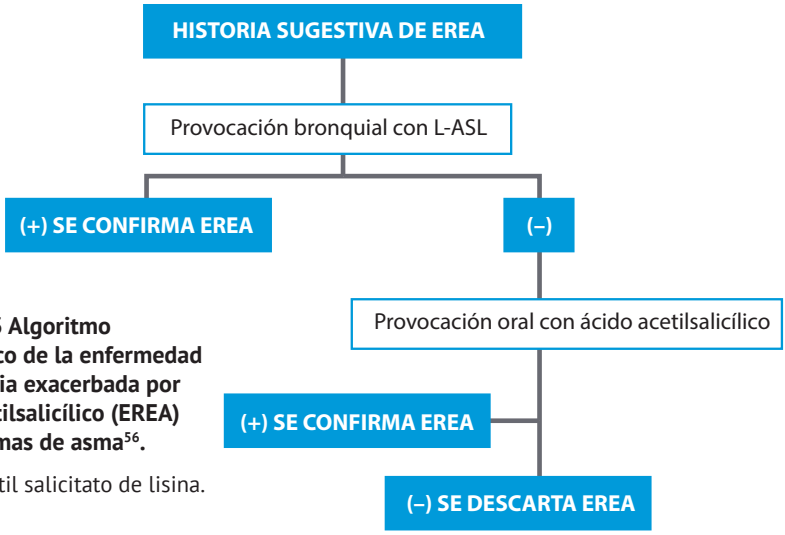

Figura 9.3 Algoritmo diagnóstico de la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA) con síntomas de asma[56].

L-ASL: acetil salicitato de lisina.

Tabla 9.3. Clasificación de algunos AINE según la capacidad de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa[73].

Inhibidores potentes Cox-1 y Cox-2	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, metamizol
Inhibidores débiles de Cox-1 y Cox-2	Paracetamol
Inhibidores de Cox-2	
Parcialmente selectivos (inhiben Cox-1 de forma dosis-dependiente)	Meloxicam
Altamente selectivos	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

Si se precisa mayor poder analgésico, podrá utilizarse tramadol, opiáceos y AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, etoricoxib)[74-76]. Estos últimos siempre tras comprobar su tolerancia. C

Los pacientes con EREA y asma grave no controlada, particularmente con poliposis nasal recurrente después de varias polipectomías (a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento apropiado), pueden beneficiarse de la desensibilización con ácido acetilsalicílico[64,65,77-79]. Posteriormente, se seguirá un tratamiento continuo con ácido acetilsalicílico (325 mg dos veces al día)[65], que no se debería retirar, pues reaparecerían las reacciones adversas con una nueva toma[80]. Mientras se mantiene, el paciente puede tolerar también cualquier otro AINE diferente al ácido acetilsalicílico[80]. C

Tanto las provocaciones como la desensibilización no son técnicas rutinarias y deben llevarse a cabo por personal cualificado y con el equipamiento adecuado para controlar las reacciones[52,80,81]. C

9.5 Disfunción de cuerdas vocales (DCV)

Es una de las más frecuentes denominaciones que recibe el síndrome clínico caracterizado por episodios paroxísticos de disnea y ruidos respiratorios (sibilantes/estridor) debidos a una obstrucción de la vía respiratoria extratorácica, causada por una aducción paradójica (en inspiración) de las cuerdas vocales, en ausencia de otras enfermedades neurológicas que la justifiquen (distonías, esclerosis múltiple, disfunción autonómica)[82]. C

La DCV es una causa frecuente de diagnóstico erróneo de exacerbación asmática que no responde a tratamiento, dado que es más prevalente en pacientes asmáticos[83].

Es el doble de frecuente en mujeres. Se la ha relacionado con trastornos psiquiátricos (ansiedad, trastornos de personalidad), ejercicio físico e hipersensibilidad laríngea a irritantes (reflujo gastroesofágico, goteo posnasal por rinitis o rinosinusitis, humos y químicos)[84]. C

El diagnóstico de certeza se realiza al observar el movimiento paradójico de las cuerdas vocales (rinofibrolaringoscopia)[84]. Éste puede provocarse mediante ejercicio, inhalando irritantes (metacolina o histamina), o con maniobras como jadear, toser u olisquear[83]. D

La espirometría tras provocación puede mostrar (más raramente en asintomáticos) 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[85], aunque hay datos a favor y en contra del rendimiento de esta prueba[86]. D

En la actualidad se están desarrollando y validando cuestionarios clínicos que permitirían diferenciar la DCV del asma, con buena sensibilidad y especificidad (índice de Pittsburgh)[87]. B

En el tratamiento de la DCV en la fase aguda se aconseja tranquilizar al paciente (benzodiacepinas una vez descartada la insuficiencia respiratoria), maniobras como que el paciente jadee o respire frunciendo los labios, el uso de una mascarilla facial con presión positiva continua (CPAP) o la inhalación de una mezcla de helio y oxigeno (Heliox). Para prevenir y evitar los episodios se han propuesto técnicas de rehabilitación logofoniátrica, psicoterapia, agentes anticolinérgicos inhalados, y la inyección intralaríngea de toxina botulínica o de lidocaína[88]. C

9.6 Criterios de derivación al especialista

El tratamiento del paciente asmático requiere la colaboración de los profesionales de la medicina de atención primaria y de la especializada. Una parte importante de los pacientes pueden ser controlados en Atención Primaria, siempre y cuando se dispongan del conocimiento y de los medios adecuados para su estudio y seguimiento.

Se recomienda remitir a valoración especializada a aquellos pacientes que pertenezcan a alguno de los siguientes tres grupos[89,90]: D

- *Problemas diagnósticos:* no se pudo establecer de forma objetiva el diagnóstico de asma con exploraciones complementarias básicas; no se dispone de los recursos apropiados para valorar desencadenantes y función pulmonar; valoración de la intensidad de la inflamación bronquial; valoración de posible componente alérgico; sospecha de pseudoasma; sospecha de enfermedad agravante no diagnosticada; sospecha de AO.

  Respecto al asma del niño, cuanto menor es su edad, mayor es la probabilidad de confusión diagnóstica. Por tanto, un lactante con sibilancias moderadas persistentes, que no responde al tratamiento habitual, debe ser valorado por el especialista. D

- *Problemas terapéuticos:* mal control sintomático; exacerbaciones frecuentes; riesgo futuro incrementado; administración de tratamientos especiales (inmunoterapia con alérgenos, omalizumab, termoplastia, macrólido prolongado, etc.); efectos secundarios graves del tratamiento; rinosinusitis y poliposis nasal graves. Específicamente en niños con asma moderada o grave que no se controlan con la medicación apropiada una vez comprobada la técnica de inhalación y la adhesión al tratamiento. **D**

- *Formas especiales:* síndrome de solapamiento EPOC/asma, asma grave no controlada tras dosis elevadas de tratamiento convencional múltiple; aspergilosis broncopulmonar alérgica; embarazada asmática mal controlada; antecedentes de asma de riesgo vital; exacerbación por administración de AINE (EREA); asma corticodependiente o corticorresistente; anafilaxia; alergia alimentaria. **D**

RECOMENDACIONES

9.1. En el tratamiento de mantenimiento del asma de la mujer embarazada se recomienda utilizar los fármacos habitualmente empleados ajustando la dosis a la mínima necesaria.	**R1**
9.2. Para disminuir el riesgo de complicaciones maternofetales, las embarazadas con asma deben realizar un control adecuado del mismo, que evite en lo posible la aparición de exacerbaciones graves.	**R2**
9.3. En el asma de inicio en el adulto o deterioro de un asma previa, se recomienda descartar asma relacionada con el trabajo.	**R2**
9.4. El asma ocupacional debe confirmarse mediante pruebas objetivas y, en los casos con etiopatogenia alérgica, mediante pruebas inmunológicas.	**R2**
9.5. La prueba de referencia para el diagnóstico asma ocupacional inmunológica es la prueba de broncoprovocación específica.	**R2**
9.6. En el tratamiento del asma ocupacional inmunológica se recomienda eliminar la exposición al agente causal.	**R2**
9.7. El tratamiento del asma exacerbada por el trabajo se basa en la mejora de las condiciones de higiene laboral y en la optimización del tratamiento del asma.	**R2**
9.8. Se recomienda la realización de ejercicios de calentamiento previos al inicio de la actividad deportiva, ya que pueden disminuir la intensidad de la broncoconstricción.	**R1**
9.9. Se recomienda la utilización de agonistas SABA, de manera ocasional, como la opción más efectiva de control a corto plazo.	**R1**

9.10. Los GCI disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis, por lo que su uso es recomendable en pacientes que precisen de manera regular el uso de agonistas β_2-adrenérgicos.	**R1**
9.11. Los ARLT pueden ser utilizados de manera ocasional o continuada, aunque son menos efectivos que los GCI en la prevención, y no se utilizan para revertir una obstrucción ya establecida.	**R1**
9.12. En los pacientes con asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales, se sugiere descartar una enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico, especialmente si padece asma grave.	**R2**
9.13. Los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico evitarán el tratamiento con cualquiera de los fármacos de la clase terapéutica AINE y los inhibidores de la COX-1.	**R2**
9.14. En el tratamiento analgésico o antinflamatorio de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico se utilizará paracetamol, tramadol, opiáceos o con precaución inhbidores selectivos tras demostrar tolerancia o específicos (celecoxib, etoricoxib) de la COX-2.	**R2**
9.15. Debe considerarse la adición de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico y asma moderada o grave junto con poliposis nasal.	**R2**
9.16. La desensibilización con ácido acetilsalicílico puede ser útil en casos seleccionados	**R2**
9.17. El diagnóstico de certeza de la disfunción de cuerdas vocales se efectúa mediante rinofibrolaringoscopia. No obstante alteraciones en el asa inspiratoria de la espirometría podrían orientar el diagnóstico.	**R2**
9.18. Para el tratamiento se puede valorar la rehabilitación logofoniátrica, el uso de agentes inhalados anticolinérgicos o la aplicación en las cuerdas vocales de toxina botulínica o lidocaína.	**R2**
9.19. Los pacientes con: sospecha de asma pero sin confirmación diagnóstica objetiva de la enfermedad; un mal control sintomático; frecuentes exacerbaciones; asma grave no controlada y otras formas especiales de asma; o con necesidad de tratamientos especiales, deberían ser remitidos a valoración especializada.	**R2**

Bibliografía

1. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2006; 26(1): 63-80.
2. Clifton V. Maternal asthma during pregnancy and fetal outcomes: potential mechanisms and possible solutions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006; 6(5): 307-11.
3. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. Thorax. 2006; 61(2): 169-76.
4. Ali Z, Nilas K, Ulrik CS. Excessive gestational weight gain in first trimester is a risk factor for exacerbation of asthma during pregnancy: A prospective study of 1283 pregnancies. J Allergy Clin Immunol. 2017; 141(2): 761-7.
5. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2014; 27(9): 934-42.
6. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemière C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. Thorax. 2015; 70(7): 647-52.
7. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. Clin Chest Med. 2011; 32(1): 93-110.
8. Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two. Eur Respir Rev. 2014; 23(131): 64-8.
9. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother. 2011; 45(7-8): 931-45.
10. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175(1): 150-4.
11. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2005; 95(3): 234-8.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(1): 34-46
13. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonid in early pregnancy. Obstet. Gynecol. 1999; 93: 392-5.
14. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Barisic I, Gatt M, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital abnormalities: a European case-malformed control study. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 1496-502
15. Eltonsy S, Kettani F-Z, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. Respir Med. 2014; 108(1): 9-33.
16. Bakhireva LN, Schatz M, Chambers CD. Effect of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth. J Asthma. 2007; 44 (2): 71-6.
17. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2011; 378(9795): 983-90.
18. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statment for investigation of work-related asthma in non-specialized centres Allergy. 2012; 67: 491-501.
19. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet. 2007; 370: 336-41.
20. Tarlo SM, Lemier C. Occupational asthma. N Engl J Med. 2014: 370; 7: 640-9.
21. Brooks SM, Weiss MA, Berstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest. 1985; 88: 376-84.

22. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. Chest. 1989; 96: 297-300.
23. Heederik D, Henneberg PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. Eur Respir Rev. 2012; 21: 112-24.
24. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 1058-64.
25. Gautrin D, Ghezzo H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitizacion in apprentices: a prospective study. Am J Respir Crit. Care Med. 2000; 162: 1222-8.
26. Tarlo SM, Balmes J, Balkisson R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008; 134: 1S-41S.
27. Adisesh A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. Occup Med (Lond). 2011; 61: 62-4.
28. Cote J, Kennedy S, Cha-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. J Allergy Clinical Inmunol. 1990; 85; 592-8.
29. Cruz MJ, Munoz X. The current diagnostic role of the specific occupational laboratory challenge test. Curr Opin Allergy Clin Inmunol. 2012; 12: 119-25.
30. Cartier A, Sastre J. Clinical assessment of occupational asthma and its differential diagnosis. Inmunol Allergy Clin North Am. 2011; 31: 717-28.
31. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemier C, Martin J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Work-Exacerbated Asthma. AM J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 368-78.
32. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarloura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39: 1487-92.
33. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriccion in elite athletes. J Allergy Clin Immunol. 2008. 122: 225-35.
34. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the phatogesis of lung deseases. J Allergy ClinImmunol. 2008; 122: 456-68.
35. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, de Bilderling G, Masset S, et al. Exercise-induced respiratory symthoms are poor predictors of bronchoconstriccions. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 301-5.
36. Weimberger M. Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiopatology of dyspnea and exercise intolerance. Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 33-48.
37. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309-29.
38. Weiler JM. Bonini S. Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Inmmunology Work Group report: exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 1349-58.
39. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise induced bronchoconstriccion in athletes. J Allergy ClinImmunol. 2008; 122: 238-48.
40. Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, Vandermeer B, Tjosvold L, Bialy L, Wong K, Rowe BH. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2010; 189: 1-154.
41. Weinberger M. Long-acting beta-agonists and exercise. J Allergy ClinImmunol. 2008; 122: 251-3.
42. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Delin I, Dahlen B, et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. Med Sci Sports Exerc. 2010; 42: 273-80.
43. Philip G, Pearlman DS, Villaran C, Legrand C, Loeys T, Langdon RB, et al. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. Chest. 2007; 132: 875-83.
44. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (5) CD001116.
45. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. Med Sci Sports Exerc. 2012; 44: 389-91.
46. Mickleborough TD. A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. Exerc Sport Sci Rev. 2008; 36: 135-44.

47. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 472-8.
48. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2003; 24: 113-24.
49. Jenkins K, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ. 2004; 328: 434-7.
50. Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. Clin Allergy. 1976; 6: 177-81.
51. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. Thorax. 2002; 57: 569-74.
52. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 913-21.
53. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(3): 676-81.
54. Ying S, Corrigan CJ, Lee TH. Mechanisms of aspirin sensitive asthma. Allergology International. 2008; 53: 111-9.
55. Sousa A, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene receptor expresión on nasal mucosa inflammatory cells in aspirin sensitive rhinosinusitis. N Engl J Med. 2002; 347: 1524-6.
56. Makoswka JS, Grzegorczyk J, Bienkiewicz B, Wozniak M, Kowalski ML. Systemic responses after bronchial aspirin challenges in sensitive patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 348-54.
57. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expresión of the leukotriene E 4 synthase due to overactive transcription of an allelic variante associated with aspirin intolerant asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000; 23: 290-6.
58. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanism in aspirin-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: S142-6.
59. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax. 2000; 55: 921-4.
60. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cócera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal Provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). Allergy. 2002; 57: 632-5.
61. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, López-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of Aspirin-Induced Asthma Combining the Bronchial and the Oral challenge Tests: A pilot study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19: 446-52.
62. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J. 2000; 15: 863-9.
63. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. Thorax. 2000; 55: 87-90.
64. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 180-6.
65. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 157-64.
66. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Gorski P, Barnes PJ. Increased exhale cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 301-6.
67. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1187-94.
68. Dahlén SE, Malmstrom K, Nizankowska E. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 9-14.

69. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. Am J Rhinol Allergy. 2013; 27(6): 482-9.
70. Lee DK, Haggart K, Robb FM, Lipworth BJ. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with apirin-induced asthma. Eur Respir J. 2004; 24: 226-30.
71. Fischer TJ, Guilfoile TD, Kesarwala HH, Winant JG Jr, Kearns GL, Gartside PS, et al. Adverse pulmonary responses to aspirin and acetaminophen in chronic childhood asthma. Pediatrics. 1983; 71: 313-8.
72. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive asthmatics subjects. J Allergy Clin Immunol. 1995; 96: 480-5.
73. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004; 24: 491-505.
74. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal MT, Cisteró A, et al. NSAID-sensitive patients tolérate rofecoxib. Allergy. 2002; 57: 1214-5.
75. El Miedany Y, Youssef S, Ahrned I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97: 105-9.
76. Morales DR Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(1): 40-5.
77. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. J Allergy Clin Immunol. 1984; 73: 500-7.
78. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg apirin daily. Allergy. 2008; 63: 1228-34.
79. Williams AN, Woessner KM. The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2008; 8: 245-52.
80. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J Allergy Clin Immunol. 1982; 69: 11-9.
81. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test for diagnosis of aspirin-induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 1998; 101: 581-6.
82. Kenn K, Balkissoon R. Vocal CordDysfunction: What Do WeKnow?. Eur Respir. 2011; 37(1): 194-200.
83. Giménez LM, Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 106 (4): 267-74.
84. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic Criteria for the Classification of Vocal Cord Dysfunction. Chest. 2010; 138(5): 1213-23.
85. Sanz S, López VA, Almería E, Villa JR. Spirometry patterns in vocal cord dysfunction. Anales de pediatría. 2013; 78(3): 173-77.
86. Christensen PM, Maltbæk N, Jørgensen IM, Nielsen KG. Can Flow-Volume Loops Be Used to Diagnose Exercise Induced Laryngeal Obstructions? A Comparison Study Examiningthe Accuracy and Inter-Rater Agreement of Flow Volume Loops as a Diagnostic Tool. Prim Care Respir J. 2013; 22 (3): 306-11.
87. Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A Novel Scoring Systemto Distinguish Vocal Cord Dysfunction from Asthma. J Allergy Clin Immunol. In Practice. 2014; 2(1): 65-9.
88. Praveen B, Kaliner M. Vocal Cord Dysfunction Treatment & Management. 2014. http://emedicine.medscape.com/article/137782-treatment (Última visita el 30 de marzo de 2015).
89. BTS2012. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. 2007. http://www.sign.ac.uk/guidelines (Última visita el 30 de marzo de 2015).
90. GINA2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. http://www.ginasthma.com (Última visita el 30 de marzo de 2015).

10. Plan de difusión e implementación

Para que una guía de práctica clínica (GPC) sea aplicada y seguida por los profesionales sanitarios a los que va dirigida, debe contemplar tres pasos secuenciales indispensables: *difusión, implementación y evaluación*. La difusión de una GPC (mediante publicaciones médicas y científicas, correos, talleres, simposios y herramientas informáticas mediante Internet), si no se acompaña de una adecuada implementación, es ineficaz[1-3]. C

Sin embargo, las recientes GPC en asma no parecen cumplir con dicho requisito. Un estudio que tuvo por objeto evaluar la calidad de estas GPC mediante la herramienta AGREE II constató que ninguna de ellas alcanzó una puntuación superior al 60 % (nivel mínimo recomendado) en la evaluación de sus respectivos planes de implementación (dominio 5 AGREE: aplicabilidad o implementación)[4]. C

Para la correcta aplicación e implementación de una GPC, Graham propone planificar dicho plan de forma escalonada y estructurarlo en una serie de pasos, para trasladar el conocimiento en acción ("knowledge-to-action")[5]. El Plan de Difusión e Implementación de la GEMA[4.0] se basa en parte en dichos supuestos y contempla las siguientes 8 acciones: C

1. **Territorio sanitario concreto.** Se acotará para la implementación una realidad territorial sanitaria específica, definida por la asignación de una determinada zona a un hospital de referencia y los diversos equipos de atención primaria que lo conforman.
2. **Análisis de las necesidades y carencias locales.** Se efectuará una auditoria con el objeto de detectar los puntos débiles y carencias en la asistencia de la enfermedad en dicho territorio.
3. **Comité ejecutivo**. Se creará un grupo de expertos en la enfermedad, multidisciplinar, pertenecientes al territorio donde se efectuará la implementación. Estará formado por médicos expertos (neumólogos, alergólogos, Atención Primaria y Pediatría) y algún representante de peso del ámbito de la Enfermería y de Farmacia de la zona.

C

4. **Elaboración de un documento funcional basado en la GEMA4.0.** El Comité Ejecutivo adaptará las evidencias y recomendaciones de la GEMA4.0 a la realidad asistencial local, en función de la dotación de recursos del área, tipo de profesionales y su nivel de preparación.
5. **Recursos materiales**. Se deberá disponer de un mínimo de recursos materiales en el territorio para garantizar su aplicación. Concretamente: espirometrías (de calidad en todo el territorio) en todos los centros; historia clínica electrónica compartida especialistas-generalistas; cuestionarios de síntomas de asma estandarizados (ACT, ACQ); dispositivos de inhalación placebo, para la instrucción de la técnica de inhaladores del programa de educación; una Unidad de Asma especializada hospitalaria acreditada, con una dotación técnica mayor (pruebas de broncoprovocación, FE_{NO}, pruebas cutáneas alérgicas, TAC).
6. **Plan de formación**. Se efectuará una intervención educativa en asma (y espirometría) en todos los profesionales del área, tanto médicos, como personal de Enfermería.
7. **Plan de incentivación del profesional.** Se implicará a las autoridades gerenciales para promover la adherencia de los profesionales con el Plan de Implementación, mediante la recomendable incentivación que la favorezca.
8. **Plan de evaluación y seguimiento**. Para medir el impacto del Plan de Implementación se emplearán una serie de indicadores de resultados en salud ("health outcomes"), con el fin de determinar si se alcanzaron los objetivos propuestos y establecer los oportunos ajustes si no se consiguieron. Para ello un grupo multidisciplinar de expertos, participantes en GEMA, consensuó las 8 que recoge la tabla 10.1[6].

C

RECOMENDACIONES

10.1. Se recomienda incorporar un plan de difusión y de implementación de la guía para alcanzar los objetivos de mejora del nivel de formación del profesional sanitario.	R2
10.2. El plan de implementación de la GEMA4.0 propone: aplicación en un territorio de salud específico local, identificar e implicar a los líderes y referentes locales, adaptar la GEMA4.0 a su realidad asistencial, disponer de un plan de formación de los profesionales, ajustar la acción en función de si se alcanzaron los objetivos determinados mediante indicadores de resultados en salud.	R2

Tabla 10.1. Indicadores de calidad asistencial en asma propuestos por el grupo multidisciplinar de expertos (Asmaforum II).

GRUPOS DE INDICADORES	INDICADOR	CÁLCULO
I. Diagnóstico	**1. Confirmación diagnóstica mediante espirometría con prueba broncodilatadora.** La confirmación diagnóstica de los pacientes con asma se realiza con la espirometría y prueba broncodilatadora como medida objetiva de afectación funcional.	Nº de pacientes con asma con espirometría realizada x 100/nº de pacientes diagnosticados de asma.
	2. Estudio de sensibilización en asma alérgica. A los pacientes con sospecha de asma alérgica se les debe realizar un estudio de las posibles sensibilizaciones a distintos alérgenos.	Nº de pacientes diagnosticados con historia sugestiva de asma alérgica con estudio de sensibilización realizado a distintos alérgenos x 100/nº de pacientes diagnosticados de asma.
II. Tratamiento no farmacológico	**3. Deshabituación tabaquismo.** Se recomienda la deshabituación del tabaquismo en los pacientes fumadores con asma.	Nº de pacientes con asma con tabaquismo y recomendación de deshabituación registrada x 100/pacientes con asma con tabaquismo.
	4. Plan educativo pacientes con asma. Los pacientes con asma deben seguir un programa de educación básico (formado por: conocimiento sobre su enfermedad, sobre su tratamiento, plan de acción y técnica inhalación, documentado por escrito) como parte de su tratamiento.	Nº de pacientes con asma con programa de educación en asma x 100/Nº de pacientes con asma.
III. Tratamiento farmacológico	**5. Tratamiento de elección en el asma persistente.** El tratamiento de elección en el asma persistente incluye glucocorticoide inhalado (GCI) utilizado diariamente. En algunos casos justificados, se puede considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.	Nº de pacientes en tratamiento de control por asma persistente que reciben GCI x 100/nº de pacientes en tratamiento de control por asma persistente
	6. Tratamiento del asma en la mujer embarazada. En el tratamiento de mantenimiento del asma de la embarazada se recomienda mantener los fármacos habitualmente empleados (agonistas β_2-adrenérgicos y glucocorticoides inhalados).	Nº de mujeres con asma que mantienen su tratamiento habitual (agonistas β_2-adrenérgicos y glucocorticoides inhalados) en el embarazo x 100/nº de mujeres con asma embarazadas en tratamiento de mantenimiento.
IV. Seguimiento	**7. Seguimiento periódico de los pacientes.** Necesidad de efectuar un seguimiento periódico de los pacientes, aunque no hayan padecido exacerbaciones, mediante visitas médicas programadas.	Nº de visitas de seguimiento programadas (no imprevistas) por paciente y año x 100/nº de pacientes con asma en seguimiento al año.
	8. Registro periódico de las exacerbaciones. La valoración específica de las exacerbaciones se evalúa de forma periódica.	Nº de pacientes con asma en los que se ha evaluado y documentado las exacerbaciones x 100/nº de pacientes con asma.

Bibliografía

1. Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, Graham ID.. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). Implement Sci. 2009; 4: 49.
2. Plaza V, Bellido-Casado J, Alonso-Coello P, Rodrigo G. Guías de Práctica Clínica para el asma. Luces y sombras. Arch Bronconeumol. 2009; 45(Supl1): 25-9.
3. Boulet LP, FitzGerald MJ, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J. 2012; 39: 1220-29.
4. Acuňa-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V, Rodrigo G, Montes de Oca M, Gich I, et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. Chest. 2013; 144(2): 390-7.
5. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? J Contin Edu Healts Prof. 2006; 26: 13-22
6. Quirce S, Delgado J, Entrenas LM, Grande M, Llorente C, López A, et al.; ASMAFORUM II Group. Quality Indicators of Asthma Care Derived From the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA 4.0): A Multidisciplinary Team Report. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017; 27(1): 69-73).

CON EL PATROCINIO DE:

Editado por: