



# ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL MANEJO Y LA PREVENCIÓN DEL ASMA

REVISIÓN 2014

© 2014 Global Initiative for Asthma

Traducción realizada por Content Ed Net

ES-CH-GINA-023914-MF

# Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma 2014 (revisión)

## CONSEJO DE DIRECCIÓN DE LA GINA\*

J. Mark FitzGerald, MD, *Chair*  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

Eric D. Bateman, MD  
University of Cape Town Lung Institute  
Cape Town, South Africa.

Louis-Philippe Boulet, MD  
Université Laval  
Québec, QC, Canada

Alvaro A. Cruz, MD  
Federal University of Bahia  
Salvador, BA, Brazil

Tari Haahtela, MD  
Helsinki University Central Hospital  
Helsinki, Finland

Mark L. Levy, MD  
The University of Edinburgh  
Edinburgh, UK

Paul O'Byrne, MD  
McMaster University  
Hamilton, ON, Canada

Pierluigi Paggiaro, MD  
University of Pisa  
Pisa, Italy

Soren Erik Pedersen, MD  
Kolding Hospital  
Kolding, Denmark

Manuel Soto-Quiroz, MD  
Hospital Nacional de Niños  
San José, Costa Rica

Helen K. Reddel, MBBS PhD  
Woolcock Institute of Medical Research  
Sydney, Australia

Gary W. Wong, MD  
Chinese University of Hong Kong  
Hong Kong, ROC

## COMITÉ CIENTÍFICO DE LA GINA\*

Helen K. Reddel, MBBS PhD, *Chair*  
Woolcock Institute of Medical Research  
Sydney, Australia

Neil Barnes, MD (to May 2013)  
London Chest Hospital  
London, UK

Peter J Barnes, MD (to Dec 2012)  
National Heart and Lung Institute  
London, UK

Eric D. Bateman, MD  
University of Cape Town Lung Institute  
Cape Town, South Africa.

Allan Becker, MD  
University of Manitoba  
Winnipeg, MB, CANADA

Elisabeth Bel, MD (to May 2013)  
University of Amsterdam Amsterdam,  
The Netherlands

Johan C. de Jongste, MD PhD  
Erasmus University Medical Center  
Rotterdam, The Netherlands

Jeffrey M. Drazen, MD  
Harvard Medical School  
Boston, MA, USA

J. Mark FitzGerald, MD  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

Hiromasa Inoue, MD  
Kagoshima University  
Kagoshima, Japan

Robert F. Lemanske, Jr., MD  
University of Wisconsin  
Madison, WI, USA

Paul O'Byrne, MD  
McMaster University  
Hamilton, ON, Canada

Ken Ohta, MD PhD (to May 2012)  
National Hospital Organization Tokyo  
National Hospital  
Tokyo, Japan

Soren Erik Pedersen, MD  
Kolding Hospital  
Kolding, Denmark

Emilio Pizzichini, MD  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Florianópolis, SC, Brazil

Stanley J. Szefler, MD  
Children's Hospital Colorado  
Aurora, CO, USA

Sally E Wenzel, MD (to May 2012)  
University of Pittsburgh  
Pittsburgh, PA, USA

Brian Rowe, MD MSc (Consultant to  
Science Committee)  
University of Alberta  
Edmonton, AL, Canada

## REVISORES EXTERNOS

Mary Ip, MBBS MD  
University of Hong Kong Pokfulam  
Hong Kong, ROC

Alan Kaplan, MD  
Richmond Hill, ON, Canada

Huib Kerstjens, MD PhD  
University of Groningen  
Groningen, The Netherlands

Mike Thomas, MBBS PhD  
University of Southampton  
Southampton, UK

Thys van der Molen, MD  
University of Groningen  
Groningen, The Netherlands

Monica Federico, MD  
Children's Hospital Colorado  
Aurora, CO, USA

\*Las declaraciones de los miembros del Comité Ejecutivo y el Comité Científico de la GINA pueden consultarse en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

**MIEMBROS  
CONTRIBUYENTES DE LA  
ASAMBLEA DE LA GINA**

Richard Beasley, MBChB DSc  
Medical Research Institute of New  
Zealand Wellington, New Zealand

Carlos Baena Cagnani, MD  
Catholic University of Córdoba  
Cordoba, Argentina

Yu-Zi Chen, MD  
Children's Hospital of the Capital  
Beijing, China

Maia Gotua, MD PhD  
Centre of Allergy & Immunology  
Republic of Georgia

Carlos Adrian Jiménez  
San Luis Potosí, México

Guy Joos, MD  
Ghent University Hospital  
Ghent, Belgium

Aziz Koleilat, MD  
Makassed Hospital  
Beirut, Lebanon

Le Thi Tuyet Lan, MD PhD  
University of Pharmacy and Medicine  
Ho Chi Minh City, Vietnam

Jorg D. Leuppi, MD PhD  
University Hospital  
Basel, Switzerland

T.K. Lim, MD  
National University Hospital  
Singapore

Eva Mantzouranis, MD  
University Hospital  
Heraklion, Crete, Greece

Patrick Manning, MD  
St. James' Hospital  
Dublin, Ireland

Yousser Mohammad, MD  
Tishreen University School of Medicine  
Lattakia, Syria

Hugo E. Neffen, MD  
Clinica Alergia E Immunologie  
Santa Fe, Argentina

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD  
University School of Medicine  
Krakow, Poland

Petr Pohunek, MD PhD  
University Hospital Motol  
Czech Republic

Gustavo Rodrigo, MD  
Hospital Central de las Fuerzas  
Armadas, Montevideo, Uruguay

Joaquin Sastre, MD PhD  
Universidad Autonoma de Madrid  
Madrid, Spain

Wan-Cheng Tan, MD  
iCAPTURE Centre for Cardiovascular  
and Pulmonary Research  
Vancouver, BC, Canada

**PROGRAMA DE LA GINA**

Suzanne Hurd, PhD  
Scientific Director

**OTROS CONTRIBUYENTES**

William Kelly, PharmD  
University of New Mexico  
Albuquerque, NM, USA

Christine Jenkins, MD  
The George Institute  
Sydney, Australia

Stephen Lazarus, MD  
University of California San Francisco  
San Francisco, CA, USA

Gregory Moullec PhD  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

Marielle Pijnenburg, MD PhD  
Erasmus MC-Sophia Children's Hospital  
Rotterdam, The Netherlands

Mohsen Sadatsafavi, MD PhD  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

D. Robin Taylor, MD DSc  
Wishaw General Hospital  
Lanarkshire, UK

Johanna van Gaalen, MD Leiden  
University Medical Centre  
Leiden, The Netherlands

**OTRAS COLABORACIONES**

Kate Chisnall  
Marianne Kirby  
Beejal Viyas-Price

# Prefacio

El asma constituye un problema de salud grave a nivel mundial, que afecta a todos los grupos de edad. Su prevalencia está aumentando en muchos países, en especial en los niños. Aunque algunos países han observado una disminución de las hospitalizaciones y muertes por asma, esta enfermedad continúa comportando una carga inaceptable para los sistemas de asistencia sanitaria y para la sociedad a través de la pérdida de productividad laboral y, sobre todo en el caso del asma pediátrica, por la alteración que causa en la familia.

En 1993, el National Heart, Lung, and Blood Institute, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, creó un grupo de trabajo que condujo a la elaboración de un informe: Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma.<sup>1</sup> Tras ello se creó la Iniciativa Global para el Asma (GINA por sus siglas en inglés), una red formada por personas, organizaciones y autoridades de salud pública, destinada a difundir información acerca de la asistencia de los pacientes con asma y constituir un mecanismo para trasladar la evidencia científica a una mejora de la asistencia del asma. Posteriormente se puso en marcha la Asamblea de la GINA, como grupo *ad hoc* de especialistas expertos en la asistencia del asma de muchos países. La Asamblea trabaja junto con el Comité Científico, el Consejo de Dirección y el Comité de Disseminación e Implementación en el fomento de la colaboración internacional y la disseminación de la información acerca del asma. El informe de la GINA (“Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma”) ha sido actualizado anualmente desde 2002, y las publicaciones basadas en los informes de la GINA se han traducido a muchos idiomas. En 2001, la GINA instauró el Día Mundial del Asma, para aumentar la concienciación sobre la carga que comporta esta enfermedad y para que esta pasara a ser un centro de interés de actividades locales y nacionales de educación de las familias y formación de los profesionales de la salud respecto a los métodos eficaces de manejo y control del asma.

A pesar de estos esfuerzos y de la disponibilidad de tratamientos eficaces, las encuestas internacionales aportan de manera continuada evidencias indicativas de un control subóptimo del asma en muchos países. Parece claro que, para que las recomendaciones incluidas en este informe mejoren la asistencia prestada a las personas con asma, debe hacerse todo lo posible para fomentar que los líderes de la asistencia garanticen la disponibilidad y el acceso a los medicamentos y, desarrollen formas de implementar y evaluar programas eficaces de manejo del asma.

En 2012 había ya un conocimiento creciente respecto a la heterogeneidad del asma, la identificación del espectro de la enfermedad crónica de las vías aéreas, el reconocimiento de los problemas principales como la adherencia y la educación sanitaria básica, y un interés creciente por la asistencia individualizada en el asma. Además, se había establecido una base de evidencias sólidas respecto a los métodos eficaces de implementación de las guías clínicas. Estas dificultades indicaban que el hecho de proporcionar un marco de referencia para la asistencia en el asma no era suficiente por sí solo: las recomendaciones debían integrarse en estrategias que fueran clínicamente relevantes y también viables para una implementación en una práctica clínica atareada. Con este fin, las recomendaciones del informe de la GINA de 2014 se presentan en una forma fácil de utilizar y con un uso amplio de tablas de resumen y diagramas de flujo. El informe incluye también dos nuevos capítulos, uno sobre el manejo del asma en niños de 0-5 años (que se publicó anteriormente por separado) y el otro sobre el importante tema del diagnóstico del síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE); este último capítulo se publica conjuntamente con la Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC (GOLD por sus siglas en inglés). Para facilitar la utilidad clínica, las recomendaciones para la práctica clínica se incluyen en el informe central de la GINA, mientras que los apéndices que incluyen el material de respaldo de base pueden consultarse online en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

Para nosotros es un privilegio reconocer el extraordinario trabajo realizado por todos los que han contribuido al éxito del programa de la GINA, y las muchas personas que han participado en este proyecto. Este trabajo ha sido respaldado por subvenciones de formación no condicionadas de diversas compañías (que se indican al final del informe), junto con los ingresos generados por la GINA mediante la venta de materiales basados en el informe. Sin embargo, los miembros de los comités de la GINA son los únicos responsables de las afirmaciones y conclusiones presentadas en esta publicación. Estas personas no reciben honorarios ni se les cubren los gastos de la asistencia a las reuniones de revisión científica

que se realizan dos veces al año, y no se les remuneran tampoco las muchas horas dedicadas a la revisión de la literatura y la contribución sustancial a la redacción del informe.

Esperamos que este informe actualizado constituya un recurso útil para el manejo del asma y que, al utilizarlo, se aprecie la necesidad de individualizar la asistencia para todos y cada uno de los pacientes con asma atendidos.

J Mark FitzGerald, MD  
Presidente, Consejo de Dirección de la GINA

Helen K Reddel, MBBS PhD  
Presidente, Comité Científico de la GINA

# ÍNDICE TEMÁTICO

Metodología .....	vi
SECCIÓN 1. ADULTOS, ADOLESCENTES Y NIÑOS DE EDAD IGUAL O SUPERIOR A 6 AÑOS .....	1
Capítulo 1. Definición, descripción y diagnóstico del asma .....	1
Definición del asma .....	2
Descripción del asma .....	2
Establecimiento del diagnóstico inicial .....	3
Diagnóstico diferencial .....	8
Establecimiento del diagnóstico de asma en poblaciones especiales .....	9
Capítulo 2. Evaluación del asma .....	13
Perspectiva general .....	14
Evaluación del control de los síntomas asmáticos .....	15
Evaluación del riesgo futuro de resultados adversos .....	19
Papel de la función pulmonar en la evaluación del control del asma .....	19
Evaluación de la gravedad del asma .....	21
Capítulo 3. Tratamiento del asma para controlar los síntomas y minimizar el riesgo .....	23
Parte A. Principios generales del manejo del asma .....	24
Objetivos a largo plazo en el manejo del asma .....	24
La colaboración entre paciente y profesional de la salud .....	25
Manejo del asma basado en el control .....	26
Parte B. Medicaciones y estrategias para el control de los síntomas asmáticos y la reducción del riesgo .....	28
Medicaciones para el asma .....	29
Examen de la respuesta y ajuste del tratamiento .....	35
Tratamiento de otros factores de riesgo modificables .....	38
Intervenciones no farmacológicas .....	39
Indicaciones para la derivación a un asesoramiento experto .....	41
Parte C. Educación sanitaria para el automanejo guiado del asma y el aprendizaje de competencias .....	42
Perspectiva general .....	42
Enseñanza de la capacidad de uso efectivo de los dispositivos inhaladores .....	42
Adherencia a las medicaciones y otras recomendaciones .....	43
Información sobre el asma .....	44
Enseñanza del automanejo del asma guiado .....	45
Parte D. Manejo del asma con comorbilidades y en poblaciones especiales .....	47
Manejo de las comorbilidades .....	47
Manejo del asma en poblaciones o contextos especiales .....	50
Capítulo 4. Manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones .....	57
Perspectiva general .....	59
Diagnóstico de las exacerbaciones .....	59

Automanejo de las exacerbaciones con un plan de acción escrito para el asma . . . . .	60
Manejo de las exacerbaciones asmáticas en atención primaria . . . . .	63
Manejo de las exacerbaciones asmáticas en el servicio de urgencias . . . . .	66
Capítulo 5. Diagnóstico de asma, EPOC y síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE). . . . .	73
Objetivo . . . . .	74
Fundamento del diagnóstico del asma, la EPOC y el SSAE . . . . .	74
Definiciones . . . . .	75
Abordaje escalonado del diagnóstico de los pacientes con síntomas respiratorios . . . . .	75
SECCIÓN 2. NIÑOS DE 5 AÑOS O MENOS . . . . .	83
Capítulo 6. Diagnóstico y manejo del asma en niños de 5 años o menos. . . . .	83
Parte A. Diagnóstico . . . . .	84
Asma y sibilancias en niños pequeños . . . . .	84
Diagnóstico clínico del asma . . . . .	85
Pruebas para facilitar el diagnóstico . . . . .	87
Diagnóstico diferencial. . . . .	88
Parte B. Evaluación y manejo . . . . .	90
Objetivos del manejo del asma . . . . .	90
Evaluación del asma . . . . .	90
Medicaciones y estrategias para el control de los síntomas asmáticos y la reducción del riesgo . . . . .	92
Revisión de la respuesta y ajuste del tratamiento . . . . .	96
Elección del dispositivo inhalador . . . . .	96
Formación para el automanejo del asma en cuidadores de niños pequeños . . . . .	97
Parte C. Manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones en niños de 5 años o menos . . . . .	98
Diagnóstico de las exacerbaciones . . . . .	98
Manejo domiciliario inicial de las exacerbaciones asmáticas. . . . .	99
Manejo de las exacerbaciones asmáticas agudas en atención primaria o en el hospital . . . . .	99
Capítulo 7. Prevención primaria del asma . . . . .	105
Factores que contribuyen al desarrollo del asma. . . . .	106
Prevención del asma en los niños . . . . .	106
Recomendaciones respecto a la prevención primaria del asma . . . . .	108
SECCIÓN 3. APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA . . . . .	109
Capítulo 8. Aplicación de estrategias de manejo del asma en los sistemas sanitarios . . . . .	109
Introducción . . . . .	110
Adaptación y aplicación de guías de práctica clínica en el asma . . . . .	110
Obstáculos y elementos facilitadores. . . . .	112
Evaluación del proceso de aplicación . . . . .	112
¿Cómo puede ayudar la GINA en la aplicación? . . . . .	112
BIBLIOGRAFÍA. . . . .	113



## TABLAS Y FIGURAS

Recuadro 1-1.	Diagrama de flujo para el diagnóstico en la práctica clínica – forma de presentación inicial . . . . .	4
Recuadro 1-2.	Criterios diagnósticos del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años. . . . .	5
Recuadro 1-3.	Diagnóstico diferencial del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años. . . . .	8
Recuadro 1-4.	Confirmación del diagnóstico de asma en pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control . . . . .	10
Recuadro 1-5.	Forma de reducir escalonadamente el tratamiento de control para ayudar a confirmar el diagnóstico de asma. . . . .	11
Recuadro 2-1.	Evaluación del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años . . . . .	15
Recuadro 2-2.	Evaluación del control del asma de la GINA en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años . . . . .	17
Recuadro 2-3.	Preguntas específicas para la evaluación del asma en los niños de 6–11 años. . . . .	18
Recuadro 2-4.	Estudio diagnóstico de un paciente con un mal control de los síntomas y/o exacerbaciones a pesar del tratamiento . . . . .	22
Recuadro 3-1.	Estrategias de comunicación para los profesionales de la salud . . . . .	25
Recuadro 3-2.	Manejo del asma basado en el ciclo de control . . . . .	26
Recuadro 3-3.	Decisiones sobre el tratamiento del asma a nivel poblacional o a nivel del paciente individual . . . . .	27
Recuadro 3-4.	Opciones recomendadas para el tratamiento de control inicial en adultos y adolescentes . . . . .	30
Recuadro 3-5.	Abordaje escalonado para controlar los síntomas y minimizar el riesgo futuro . . . . .	31
Recuadro 3-6.	Dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados . . . . .	32
Recuadro 3-7.	Opciones para la reducción escalonada del tratamiento una vez el asma está bien controlada . . . . .	37
Recuadro 3-8.	Tratamiento de los factores de riesgo modificables para reducir las exacerbaciones . . . . .	38
Recuadro 3-9.	Intervenciones no farmacológicas - Resumen . . . . .	39
Recuadro 3-10.	Indicaciones para considerar la derivación a un asesoramiento experto cuando se dispone de ello . . . . .	41
Recuadro 3-11.	Estrategias destinadas a asegurar un uso efectivo de los dispositivos inhaladores . . . . .	42
Recuadro 3-12.	Mala adherencia a la medicación en el asma . . . . .	44
Recuadro 3-13.	Información sobre el asma . . . . .	45
Recuadro 3-14.	Estudio diagnóstico y manejo del asma grave . . . . .	55
Recuadro 4-1.	Factores que aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. . . . .	59
Recuadro 4-2.	Automanejo del empeoramiento del asma en adultos y adolescentes con un plan de acción escrito para el asma . . . . .	61
Recuadro 4-3.	Manejo de las exacerbaciones asmáticas en atención primaria . . . . .	64
Recuadro 4-4.	Manejo de las exacerbaciones asmáticas en un centro de asistencia aguda, por ejemplo un servicio de urgencias . . . . .	67
Recuadro 4-5.	Manejo del alta tras la asistencia en el hospital o en el servicio de urgencias por asma . . . . .	72
Recuadro 5-1.	Definiciones actuales del asma y la EPOC y descripción clínica del SSAE . . . . .	75
Recuadro 5-2a.	Características habituales del asma, la EPOC y el SSAE . . . . .	77
Recuadro 5-2b.	Características que van a favor del asma o de la EPOC * . . . . .	77
Recuadro 5-3.	Parámetros espirométricos en el asma, la EPOC y el SSAE . . . . .	78
Recuadro 5-4.	Resumen del abordaje sindrómico de enfermedades con limitación crónica del flujo aéreo . . . . .	80
Recuadro 5-5.	Exploraciones especializadas que se emplean a veces para diferenciar asma de EPOC . . . . .	81
Recuadro 6-1.	Probabilidad de diagnóstico de asma o respuesta al tratamiento del asma en los niños de 5 años o menos . . . . .	85
Recuadro 6-2.	Características que sugieren un diagnóstico de asma en niños de 5 años o menos . . . . .	86
Recuadro 6-3.	Diagnósticos diferenciales frecuentes del asma en los niños de 5 años o menos . . . . .	89
Recuadro 6-4.	Evaluación del control del asma de la GINA en niños de 5 años o menos. . . . .	91
Recuadro 6-5.	Abordaje escalonado del manejo a largo plazo del asma en niños de 5 años o menos. . . . .	95
Recuadro 6-6.	Dosis diarias bajas de corticosteroides inhalados en niños de 5 años o menos . . . . .	96
Recuadro 6-7.	Elección de un dispositivo inhalador para niños de 5 años o menos . . . . .	97
Recuadro 6-8.	Evaluación inicial de las exacerbaciones asmáticas agudas en niños de 5 años o menos . . . . .	100
Recuadro 6-9.	Indicaciones para el traslado inmediato al hospital en niños de 5 años o menos. . . . .	100
Recuadro 6-10.	Manejo inicial de las exacerbaciones asmáticas agudas en niños de 5 años o menos . . . . .	102
Recuadro 7-1.	Recomendaciones respecto a la prevención primaria del asma en niños de 5 años o menos. . . . .	108
Recuadro 8-1.	Abordaje para la aplicación de la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma . . . . .	111
Recuadro 8-2.	Elementos esenciales que son necesarios para aplicar una estrategia relativa a la salud. . . . .	111
Recuadro 8-3.	Ejemplos de obstáculos para la aplicación de las recomendaciones basadas en la evidencia . . . . .	112

# Metodología

## COMITÉ CIENTÍFICO DE LA GINA

El Comité Científico de la GINA se creó en 2002 para examinar la investigación publicada sobre el manejo y la prevención del asma, evaluar las consecuencias de esta investigación respecto a las recomendaciones incluidas en los documentos de la GINA y elaborar las actualizaciones anuales de estos documentos. Los miembros del Comité son líderes reconocidos en la investigación y la práctica clínica en el campo del asma, y disponen del conocimiento científico experto necesario para participar en la labor del Comité. Se les invita a formar parte del mismo durante un periodo de tiempo limitado y de manera voluntaria. En el Comité están representadas de manera amplia las disciplinas de medicina del adulto y pediátrica, así como diversas regiones geográficas. El Comité Científico se reúne dos veces al año en los congresos internacionales de la American Thoracic Society (ATS) y de la European Respiratory Society (ERS), para revisar la literatura científica relativa al asma. Las declaraciones de intereses de los miembros del Comité pueden consultarse en la página web de la GINA [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

## PROCESOS

Para cada reunión del Comité Científico de la GINA, se realiza una búsqueda bibliográfica en PubMed con el empleo de los campos de búsqueda establecidos por el Comité: 1) asma, todos los campos, todas las edades, tan solo registros que disponen de abstracts, ensayos clínicos, en el ser humano; y 2) asma y metaanálisis, todos los campos, todas las edades, tan solo registros que disponen de abstracts, en el ser humano. Las publicaciones aparecidas entre el 1 de julio y el 30 de diciembre se revisan durante el siguiente congreso de la ATS, y las aparecidas entre el 1 de enero y el 30 de junio se revisan durante el siguiente congreso de la ERS. Se invita también a la comunidad involucrada en la medicina respiratoria a presentar al Presidente del Comité Científico de la GINA cualquier otro trabajo presentado en una publicación con revisión externa que crean que deba tenerse en cuenta, aportando un resumen y el artículo completo en inglés (o traducido al inglés); sin embargo, dado el proceso exhaustivo utilizado para la revisión de la literatura, estas presentaciones *ad hoc* rara vez han conducido a cambios sustanciales en el informe.

Cada abstract identificado mediante la búsqueda indicada es asignado a al menos dos miembros del Comité, pero todos los miembros reciben una copia de todos los abstracts y se les brinda la oportunidad de aportar comentarios al respecto. Los miembros del Comité designados evalúan el abstract y, según su criterio, la publicación completa, y responden a cuatro preguntas por escrito acerca de si los datos científicos tienen o no repercusiones en cuanto a las recomendaciones de la GINA y, de ser así, qué cambios específicos debieran realizarse. Se presenta una relación de todas las publicaciones examinadas por el Comité en la página web de la GINA.

Durante las reuniones del Comité, se comenta cada publicación que según la evaluación de al menos uno de los miembros puede tener repercusiones respecto al informe de la GINA. Las decisiones respecto a la modificación del informe o sus referencias las toma por consenso todo el Comité o, en caso necesario, se toman mediante votación abierta de todo el Comité. El Comité hace recomendaciones respecto a los tratamientos que han sido aprobados para el asma por parte de al menos un organismo regulador, pero las decisiones se basan en la mejor evidencia, con revisión externa, disponible, y no en las indicaciones dadas por los organismos reguladores de los países para la información de prescripción. En 2009, después de realizar dos revisiones de muestra con el empleo del sistema GRADE,<sup>2</sup> la GINA decidió no adoptar esta metodología para sus procesos generales debido a las importantes dificultades de disponibilidad de recursos que ello comportaría. Esta decisión reflejaba también que, a diferencia de las demás recomendaciones sobre el asma basadas en la evidencia, y también de las de la mayoría de otras áreas terapéuticas, la GINA lleva a cabo una actualización continuada, dos veces al año, de la base de evidencia en la que se fundamentan sus recomendaciones. Como en todos los informes previos de la GINA, se asignan niveles de evidencia a las recomendaciones de manejo cuando ello es apropiado. Se presenta una descripción de los criterios actuales en la Tabla A. Las actualizaciones de la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma se hacen públicas generalmente en diciembre de cada año y se basan en la evaluación de las publicaciones aparecidas entre el 1 de julio del año anterior y el 30 de junio del año en el que se ha realizado la actualización.

## REVISIÓN DE LA GINA DE 2014

La revisión profunda de 2014 se inició con un examen amplio de las figuras clave de la GINA respecto a la definición y el diagnóstico, evaluación y manejo del asma, y el manejo del asma aguda. Se pidió a un gran número de expertos en el asma (clínicos de atención primaria, especialistas y otros profesionales de la salud, incluidos miembros de todos los comités de la GINA) que aportaran su opinión respecto a estas figuras, en lo relativo a 1) evidencia, 2) claridad y 3) viabilidad para la aplicación en la práctica clínica. Se recibieron más de 50 respuestas. Estas respuestas sirvieron de base para el enfoque adoptado por el Comité Científico en la modificación de las áreas clave del informe, y confirmaron claramente la decisión de reestructurar el informe con objeto de potenciar su utilidad clínica. Tras este proceso inicial para establecer el enfoque, se modificó el texto y las figuras, y se realizaron propuestas de nuevas figuras y tablas, tras lo cual se llevó a cabo una revisión por parte del Comité Científico de manera personal o por correo electrónico.

Al igual que en las revisiones profundas previas publicadas en 2002 y 2006, la propuesta de informe de la GINA de 2014 fue objeto de una revisión externa por parte de un gran número de expertos en asma. Se recibieron respuestas de más de 40 revisores, incluidos siete revisores externos, y de diversos médicos de atención primaria.

## ¿QUÉ NOVEDADES INCLUYE EL INFORME DE LA GINA DE 2014?

Las nuevas características clave del informe de la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma de 2014 son las siguientes:

- Una “nueva” definición del asma, que identifica su carácter heterogéneo, y los elementos clave de los síntomas variables y la limitación del flujo espiratorio variable.
- Un énfasis en la confirmación del diagnóstico de asma, con objeto de reducir al mínimo el infra y el sobretratamiento. Se han añadido recomendaciones específicas respecto a la forma de confirmar el diagnóstico en poblaciones especiales, como la de los pacientes que están recibiendo ya tratamiento.
- Instrumentos prácticos para la evaluación del control de los síntomas y de los factores de riesgo para una evolución clínica adversa (un concepto avalado por la GINA en 2009).
- Un abordaje completo del manejo del asma, que reconoce el papel fundamental del tratamiento con corticosteroides inhalados, pero también aporta un marco de referencia para la asistencia individualizada en función de sus características personales, los factores de riesgo modificables, las preferencias del paciente y cuestiones prácticas.
- Un énfasis en la optimización del beneficio que puede obtenerse con las medicaciones disponibles, mediante el abordaje de problemas frecuentes, como la mala técnica en el uso del inhalador y la mala adherencia antes de contemplar el paso a un escalón superior del tratamiento.
- Un proceso continuo de la asistencia en el agravamiento del asma, que empieza con un autotratamiento temprano basado en un plan de acción escrito para el asma, y avanza en caso necesario a través del manejo en atención primaria y la asistencia aguda, y el posterior seguimiento.
- Estrategias actualizadas para la adaptación e implementación efectivas de las recomendaciones de la GINA para diferentes sistemas de salud, tratamientos disponibles, situación socioeconómica, educación sanitaria y origen étnico.

El informe incluye también dos nuevos capítulos:

- Manejo del asma en niños de edad igual o inferior a 5 años, que se publicó inicialmente por separado en 2009.<sup>3</sup> La incorporación de este capítulo, después de haber sido revisado, hace que el informe cubra el diagnóstico y el manejo del asma en todos los grupos de edad.
- Un capítulo sobre el diagnóstico del síndrome de solapamiento asma-EPOC; este es un proyecto conjunto de los comités científicos de GINA y GOLD, y es publicado por ambos grupos.

Hay también cambios sustanciales en la estructura y la forma de presentación del informe, con muchas nuevas tablas y diagramas de flujo para transmitir los mensajes clave para la práctica clínica. Con objeto de mejorar la utilidad del informe, se presentan apéndices que contienen la información de base detallada en la página web de la GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) que pueden descargarse, en vez de incluirlos en el informe en sí.

## RETOS FUTUROS

A pesar de los esfuerzos loables que se han realizado para mejorar la asistencia en el asma en los últimos veinte años, muchos pacientes de todo el mundo no se han visto beneficiados por los avances realizados en el tratamiento del asma y a menudo carecen incluso de los aspectos más básicos de la asistencia. Gran parte de la población mundial vive en áreas en las que los servicios médicos son insuficientes y los recursos económicos son escasos. El Consejo de Dirección de la GINA reconoce que unas guías internacionales “fijas” y unos protocolos científicos “rígidos” no darán resultado en muchos lugares. Por consiguiente, las recomendaciones que constan en este informe deben adaptarse para que se ajusten a las prácticas clínicas locales y a la disponibilidad de recursos de asistencia sanitaria.

Al nivel más básico, los pacientes de muchas áreas pueden no tener acceso ni siquiera a los corticosteroides inhalados en dosis bajas, que son la piedra angular de la asistencia para los pacientes con asma de todos los niveles de gravedad. De manera más amplia, los fármacos continúan siendo el principal generador de los costes globales del manejo del asma, por lo que la determinación del precio de los medicamentos para el asma continúa siendo una urgente necesidad y un campo de creciente interés en la investigación.

Uno de los retos para el Consejo de Dirección de la GINA en los próximos años será continuar trabajando con los prestadores de la atención primaria de salud, las autoridades de salud pública y las organizaciones de apoyo a los pacientes para diseñar, aplicar y evaluar programas de asistencia del asma que satisfagan las necesidades locales en diversos países. El Consejo de Dirección reconoce que esta es una tarea difícil y, junto con el Comité de Diseminación e Implementación y la Asamblea de la GINA, ha añadido dos programas regionales, GINA Mesoamérica y GINA Mediterránea. El Consejo de Dirección continúa examinando los obstáculos existentes para la implementación de las recomendaciones de manejo del asma, sobre todo en los contextos de atención primaria y en los países en desarrollo, a la vez que examina enfoques nuevos e innovadores que aseguren la prestación de la mejor asistencia posible para el asma. GINA es una de las organizaciones que forma parte de un programa puesto en marcha en marzo de 2006 por la Organización Mundial de la Salud, la Alianza Global contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas (GARD por sus siglas en inglés). A través de la labor del Consejo de Dirección de la GINA, y en colaboración con la GARD, en la próxima década deberán realizarse avances sustanciales hacia una mejor asistencia de todos los pacientes con asma.

**Tabla A. Descripción de los niveles de evidencia utilizados en este informe**

Nivel de evidencia	Fuentes de la evidencia	Definición
A	Ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y metaanálisis. Conjunto de datos abundante.	La evidencia procede de las variables de valoración de ECA bien diseñados o metaanálisis que muestran un patrón uniforme de resultados en la población para la que se hace la recomendación. La categoría A requiere un número sustancial de estudios que incluyan cantidades sustanciales de participantes.
B	Ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y metaanálisis. Conjunto de datos limitado.	La evidencia procede de las variables de valoración de estudios de intervención que incluyen tan solo un número limitado de pacientes, análisis post hoc o de subgrupos de ECA o metaanálisis de esos ECA. En general, la categoría B es aplicable cuando existen pocos ensayos aleatorizados, son de un tamaño pequeño, se han llevado a cabo en una población que difiere de la población a la que se dirige la recomendación, o muestran resultados que no son del todo uniformes.
C	Ensayos clínicos no aleatorizados. Estudios observacionales.	La evidencia procede de los resultados de ensayos clínicos no controlados no aleatorizados o bien de estudios observacionales.
D	Criterio de consenso de un panel de expertos.	Esta categoría se emplea solamente en los casos en los que se ha considerado útil aportar una cierta guía, pero la literatura clínica que aborda la cuestión es insuficiente para clasificarla en una de las otras categorías. El consenso del panel de expertos se basa en la experiencia clínica o el conocimiento que no cumple los criterios anteriores.

## **Capítulo 1.**

### **Definición, descripción y diagnóstico del asma**

## PUNTOS CLAVE

- El asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.
- Existen agrupaciones reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas, a las que a menudo se denomina “fenotipos del asma”; sin embargo, estos fenotipos no muestran una correlación intensa con procesos patológicos específicos ni con respuestas al tratamiento.
- El diagnóstico del asma debe basarse en los antecedentes de unos patrones de síntomas característicos y la evidencia de una limitación variable del flujo aéreo. Ello debe documentarse con una prueba de reversibilidad con broncodilatadores u otras pruebas.
- El asma suele asociarse a una hiperreactividad y una inflamación de las vías aéreas, pero esto no es necesario ni suficiente para establecer el diagnóstico.
- Si es posible, la evidencia existente para el diagnóstico del asma debe documentarse antes de iniciar el tratamiento de control, puesto que posteriormente a menudo resulta mucho más difícil confirmar este diagnóstico.
- Pueden ser necesarias otras estrategias adicionales para confirmar el diagnóstico del asma en poblaciones especiales, como las de los pacientes que ya están recibiendo un tratamiento de control, los ancianos y los de contextos con escasez de recursos.

## DEFINICIÓN DEL ASMA

El asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

Esta definición se estableció por consenso, basándose en la consideración de las características que son típicas del asma y la diferencian de otros trastornos respiratorios.

## DESCRIPCIÓN DEL ASMA

El asma es una enfermedad respiratoria crónica frecuente, que afecta a un 1–18% de la población en diferentes países (Apéndice Capítulo 1). El asma se caracteriza por síntomas variables de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y/o tos, y por una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Es característico que tanto los síntomas como la limitación del flujo aéreo varíen a lo largo del tiempo y en su intensidad. Estas variaciones son desencadenadas a menudo por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, el cambio meteorológico o infecciones respiratorias virales.

Los síntomas y la limitación del flujo aéreo pueden resolverse espontáneamente o en respuesta a la medicación, y a veces pueden estar ausentes durante periodos continuados de semanas o meses. Pero los pacientes pueden sufrir también brotes episódicos (exacerbaciones) del asma que pueden poner en peligro la vida y comportar una carga importante para el paciente y para la sociedad (Apéndice Capítulo 1). El asma suele asociarse a una hiperreactividad de las vías aéreas frente a estímulos directos o indirectos, así como a una inflamación crónica de las vías aéreas. Estas manifestaciones suelen persistir, a pesar de la ausencia de síntomas y de una función pulmonar normal, pero se normalizan con el tratamiento.

## Fenotipos del asma

El asma es una enfermedad heterogénea, con diferentes procesos patológicos subyacentes. A las agrupaciones reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas a menudo se las denomina “fenotipos del asma”.<sup>4-6</sup> En los pacientes con un asma más grave, disponemos de algunos tratamientos guiados por el fenotipo. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha observado una relación intensa entre características patológicas específicas y patrones clínicos concretos o respuestas a los tratamientos.<sup>7</sup> Serán necesarias nuevas investigaciones para establecer la utilidad clínica de la clasificación del asma en fenotipos.

Se han identificado muchos fenotipos.<sup>4-6</sup> Algunos de los más frecuentes son los siguientes:

- **Asma alérgica:** es el fenotipo del asma que se identifica con mayor facilidad, y a menudo se inicia en la infancia y se asocia a unos antecedentes personales y/o familiares de enfermedad alérgica, como eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos o fármacos. En estos pacientes, el examen del esputo inducido, realizado antes del tratamiento, muestra a menudo una inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Los pacientes con este fenotipo del asma responden generalmente bien al tratamiento con un corticosteroide inhalado (ICS).
- **Asma no alérgica:** algunos adultos presentan un asma que no se asocia a alergia. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofilico, eosinofílico o contener tan solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocítico). Los pacientes con asma no alérgica responden a menudo menos bien a los ICS.
- **Asma de inicio tardío:** algunos adultos, en especial las mujeres, presentan asma por primera vez en la vida adulta. Estos pacientes tienden a ser no alérgicos y a menudo necesitan dosis superiores de ICS o son relativamente refractarios al tratamiento con corticosteroides.
- **Asma con limitación fija del flujo aéreo:** algunos pacientes con un asma de larga evolución desarrollan una limitación fija del flujo aéreo que se cree que se debe a un remodelado de las paredes de las vías aéreas.
- **Asma con obesidad:** algunos pacientes obesos con asma presentan unos síntomas respiratorios prominentes y escasa inflamación eosinofílica de las vías aéreas.

Puede consultarse una información adicional en el Apéndice Capítulo 2 acerca de los factores que predisponen al desarrollo del asma, y en el Apéndice Capítulo 3 sobre los mecanismos fisiopatológicos y celulares del asma.

## ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO INICIAL

El establecimiento del diagnóstico de asma,<sup>8</sup> tal como se muestra en el Recuadro 1-1 (p4) se basa en la identificación, por un lado, de un patrón característico de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad respiratoria (disnea), opresión torácica o tos, y por otro, de una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. El patrón de los síntomas es importante, puesto que los síntomas respiratorios pueden deberse a trastornos agudos o crónicos distintos del asma. Si es posible, la evidencia que respalda el diagnóstico de asma (Recuadro 1-2, p5) deberá documentarse cuando el paciente consulta por primera vez, ya que las manifestaciones que son características del asma pueden mejorar de manera espontánea o con el tratamiento; como consecuencia de ello, a menudo resulta más difícil confirmar un diagnóstico de asma una vez que el paciente ha iniciado un tratamiento con medicación de control.

### Patrones de síntomas respiratorios que son característicos del asma

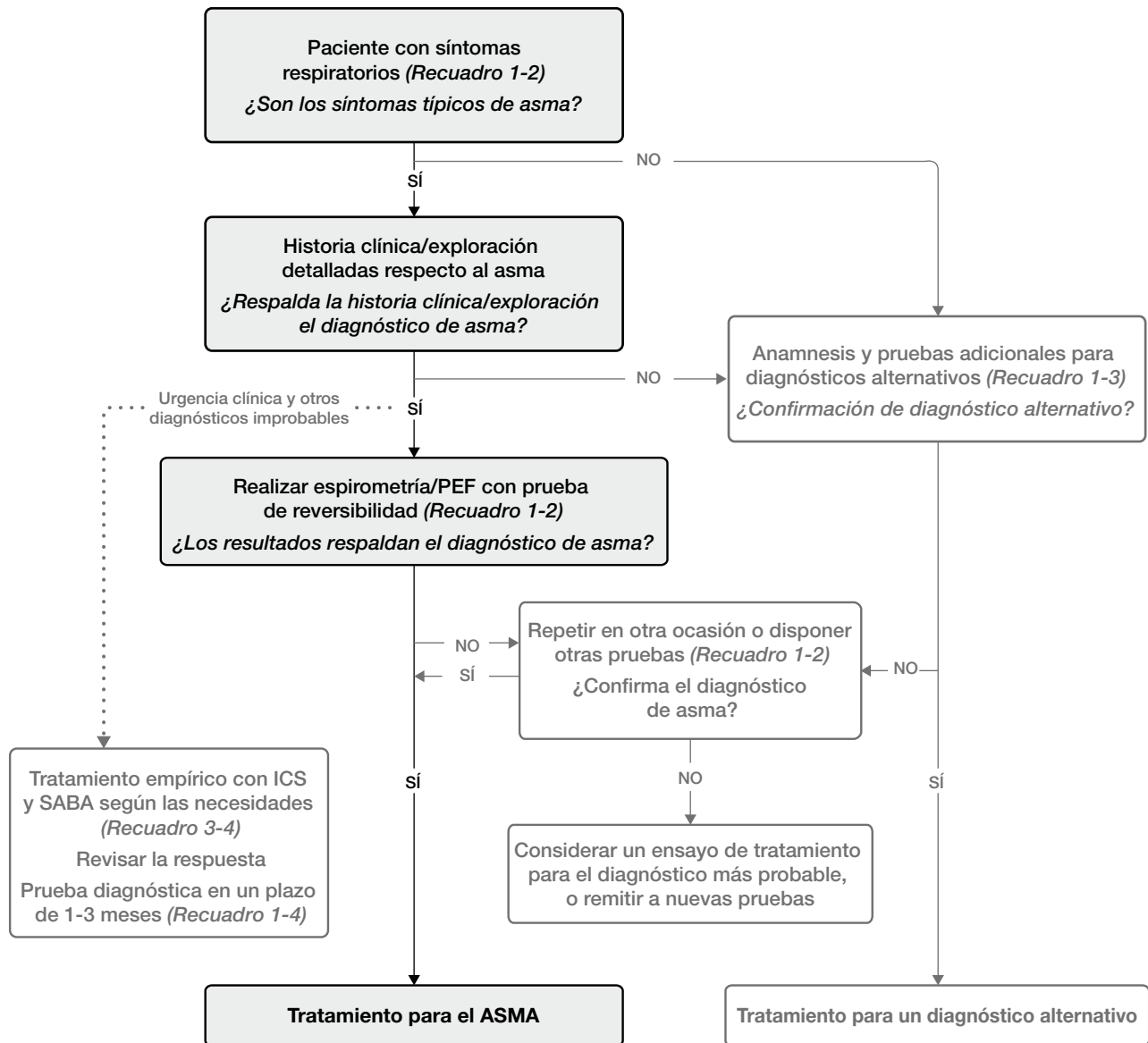
Las siguientes características son típicas del asma y, de estar presentes, *umentan* la probabilidad de que el paciente tenga asma:<sup>8</sup>

- Más de un síntoma (sibilancias, dificultad respiratoria, tos, opresión torácica), especialmente en los adultos
- Síntomas que a menudo empeoran por la noche o a primera hora de la mañana
- Síntomas que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad
- Síntomas que son desencadenados por las infecciones virales (resfriados), el ejercicio, la exposición a alérgenos, los cambios meteorológicos, la risa o irritantes como los humos de tubos de escape, el tabaco o los olores intensos.

Las siguientes características *reducen* la probabilidad de que los síntomas respiratorios se deban a asma:

- Tos aislada sin otros síntomas respiratorios (véase p9)
- Producción crónica de esputo
- Dificultad respiratoria asociada a mareo, aturdimiento u hormigueo periférico (parestesia)
- Dolor torácico
- Disnea inducida por el ejercicio con una inspiración ruidosa

**Recuadro 1-1. Diagrama de flujo para el diagnóstico en la práctica clínica – forma de presentación inicial**



ICS: corticosteroides inhalados; PEF: flujo espiratorio máximo (valor más alto de tres lecturas). Al determinar el PEF, utilizar el mismo dispositivo cada vez, ya que el valor puede variar en hasta un 20% con diferentes dispositivos; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta. La reversibilidad con broncodilatador puede perderse durante las exacerbaciones graves o infecciones virales. Si la reversibilidad con broncodilatador no está presente en el momento de la presentación inicial, el siguiente paso depende de la disponibilidad de pruebas y la urgencia de la necesidad de tratamiento. Véase en el *Recuadro 1-4* el diagnóstico del asma en los pacientes que ya reciben un tratamiento de control.



## Recuadro 1-2. Criterios diagnósticos del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años

El asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ASMA
<b>1. Antecedentes de síntomas respiratorios variables</b>	
Sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos Los descriptores pueden variar en distintas culturas y según la edad; por ejemplo, puede describirse en los niños como una respiración intensa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalmente hay más de un tipo de síntoma respiratorio (en los adultos, la tos aislada rara vez se debe al asma)</li> <li>• Los síntomas se producen de forma variable a lo largo del tiempo y varían de intensidad</li> <li>• Los síntomas son con frecuencia más graves por la noche o al despertar</li> <li>• Los síntomas son desencadenados con frecuencia por el ejercicio, la risa, los alérgenos, el aire frío</li> <li>• Los síntomas aparecen o se agravan con frecuencia con las infecciones virales</li> </ul>
<b>2. Limitación del flujo aéreo espiratorio variable confirmada</b>	
Variabilidad excesiva documentada de la función pulmonar* (una o varias de las pruebas indicadas a continuación)	Cuanto mayores son las variaciones o cuanto más veces se observa una variación excesiva, más fiable es el diagnóstico
Y limitación documentada del flujo aéreo*	Al menos una vez durante el proceso diagnóstico cuando el FEV <sub>1</sub> es bajo, confirmar que el cociente FEV <sub>1</sub> /FVC está reducido (normalmente >0,75–0,80 en los adultos, >0,90 en los niños)
Prueba de reversibilidad con broncodilatador (BD) positiva* (es más probable que sea positiva si se suspende la medicación BD antes de realizar la prueba: SABA ≥4 horas, LABA ≥15 horas)	<p><i>Adultos:</i> aumento del FEV<sub>1</sub> de &gt;12% y &gt;200 mL respecto al valor basal, 10–15 minutos después de 200–400 mcg de albuterol o su equivalente (más fiable si el aumento es &gt;15% y &gt;400 mL)</p> <p><i>Niños:</i> aumento del FEV<sub>1</sub> de &gt;12% del valor predicho</p>
Variabilidad excesiva en el PEF determinado dos veces al día a lo largo de 2 semanas*	<p><i>Adultos:</i> variabilidad diaria media del PEF diurno &gt;10%**</p> <p><i>Niños:</i> variabilidad diaria media del PEF diurno &gt;13%**</p>
Aumento significativo de la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio	<i>Adultos:</i> aumento del FEV <sub>1</sub> en >12% y >200 mL (o del PEF <sup>†</sup> en >20%) respecto al valor basal después de 4 semanas de tratamiento, en ausencia de infecciones respiratorias
Prueba de exposición al ejercicio positiva*	<p><i>Adultos:</i> disminución del FEV<sub>1</sub> de &gt;10% y &gt;200 mL respecto al valor basal</p> <p><i>Niños:</i> disminución del FEV<sub>1</sub> de &gt;12% del valor predicho, o bien del PEF &gt;15%</p>
Prueba de provocación bronquial positiva (generalmente se realiza tan solo en los adultos)	Reducción del FEV <sub>1</sub> respecto al valor basal de ≥20% con una dosis estándar de metacolina o de histamina, o ≥15% con una exposición a hiperventilación estandarizada, solución salina hipertónica o manitol
Variación excesiva de la función pulmonar entre las visitas* (menos fiable)	<p><i>Adultos:</i> variación del FEV<sub>1</sub> de &gt;12% y &gt;200 mL entre las visitas, en ausencia de infecciones respiratorias</p> <p><i>Niños:</i> variación de &gt;12% en el FEV<sub>1</sub> o de &gt;15% en el PEF<sup>†</sup> entre las visitas (puede incluir infecciones respiratorias)</p>

BD: broncodilatador (SABA de acción corta o LABA de acción rápida); FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; PEF: flujo espiratorio máximo (la mayor de tres lecturas); SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta. Véase en el Recuadro 1-4 el diagnóstico de los pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control.

\*Estas pruebas pueden repetirse durante los síntomas o a primera hora de la mañana. \*\*La variabilidad diaria del PEF diurno se calcula a partir de las determinaciones del PEF realizadas dos veces al día mediante ([valor máximo del día menos valor mínimo del día] / media de los valores máximo y mínimo del día), y se promedia a lo largo de una semana. †Para el PEF, se utiliza el mismo dispositivo de medición en cada ocasión, puesto que el PEF puede variar en hasta un 20% en las mediciones realizadas con diferentes dispositivos. La reversibilidad con BD puede perderse durante las exacerbaciones graves o las infecciones virales.<sup>9</sup> Si la reversibilidad con broncodilatador no está presente en el momento de la presentación inicial, el siguiente paso depende de la disponibilidad de otras pruebas y de lo urgente que sea la necesidad de tratamiento. En una situación de urgencia clínica, puede iniciarse el tratamiento del asma y disponerse la realización de las pruebas diagnósticas al cabo de pocas semanas (Recuadro 1-4, p10), pero es preciso contemplar otros trastornos que pueden remedar el asma (Recuadro 1-3), y el diagnóstico de esta debe confirmarse lo antes posible.

## Antecedentes personales y familiares

El inicio de los síntomas respiratorios en la infancia, los antecedentes de rinitis alérgica o eccema, o los antecedentes familiares de asma o alergia, aumentan la probabilidad de que los síntomas respiratorios se deban al asma. Sin embargo, estas características no son específicas del asma y no se observan en todos los fenotipos de esta enfermedad. A los pacientes con rinitis alérgica o dermatitis atópica se les debe preguntar específicamente por la presencia de síntomas respiratorios.

## Exploración física

La exploración física en las personas con asma es con frecuencia normal. La anomalía más frecuente son las sibilancias espiratorias (roncus) a la auscultación, pero esto puede estar ausente o detectarse tan solo a la espiración forzada. Las sibilancias pueden estar ausentes también durante las exacerbaciones graves del asma, debido a la intensa reducción del flujo aéreo (el denominado “tórax silente”), pero en estas situaciones suelen estar presentes otros signos físicos de insuficiencia respiratoria. Las sibilancias pueden auscultarse también en la disfunción de vías aéreas altas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las infecciones respiratorias, la traqueomalacia o la inhalación de un cuerpo extraño. Los crepitantes y las sibilancias inspiratorias no son manifestaciones propias del asma. La exploración de la nariz puede revelar la presencia de signos de rinitis alérgica o poliposis nasal.

## Pruebas de la función pulmonar para documentar la limitación variable del flujo aéreo espiratorio

El asma se caracteriza por una limitación variable del flujo aéreo espiratorio, es decir, la función pulmonar espiratoria varía a lo largo del tiempo y en su magnitud en mayor medida que en las poblaciones sanas. En el asma, la función pulmonar puede variar entre la completamente normal y la presencia de una obstrucción grave en el mismo paciente. El asma mal controlada se asocia a una mayor variabilidad de la función pulmonar, en comparación con lo que se observa en el asma bien controlada.<sup>9</sup>

Las pruebas de la función pulmonar deben ser realizadas por operadores bien formados y con el empleo de un equipo calibrado de forma regular y con el mantenimiento adecuado.<sup>8,10</sup> El volumen espiratorio forzado en 1 segundo ( $FEV_1$ ) obtenido mediante espirometría es más fiable que el flujo espiratorio máximo (PEF). Si se usa el PEF, debe emplearse cada vez el mismo dispositivo, puesto que las determinaciones pueden diferir en hasta un 20% entre un dispositivo y otro.<sup>10</sup>

Puede observarse una reducción del  $FEV_1$  en otras muchas enfermedades pulmonares (o con una mala técnica espirométrica), pero una reducción del cociente del  $FEV_1$  respecto a la FVC indica una limitación del flujo aéreo.<sup>11</sup> En los estudios poblacionales, el cociente  $FEV_1/FVC$  suele ser superior a un valor de 0,75 a 0,80, y generalmente es de más de 0,90 en los niños. Cualquier valor inferior a estos sugiere una limitación del flujo aéreo. Muchos espirómetros incluyen actualmente los valores predichos específicos por edades.

En la práctica clínica, una vez confirmado un defecto obstructivo, la variación en la limitación del flujo aéreo suele evaluarse mediante la variación del  $FEV_1$  o el PEF. Se entiende por “*variabilidad*” la mejoría y/o el empeoramiento de los síntomas y la función pulmonar. La variabilidad excesiva puede identificarse a lo largo de un mismo día (variabilidad diaria), de un día a otro, de una visita a otra o estacionalmente, o bien con una prueba de reversibilidad. Se entiende por “*reversibilidad*” las mejoras rápidas del  $FEV_1$  (o del PEF), identificadas en un plazo de minutos tras la inhalación de un broncodilatador de acción rápida, como 200–400 mcg de salbutamol,<sup>12</sup> o la mejoría sostenida a lo largo de días o semanas tras la introducción de un tratamiento de control eficaz, como los ICS.<sup>12</sup>

En un paciente con unos síntomas respiratorios típicos, la obtención de una evidencia de variabilidad excesiva de la función pulmonar espiratoria constituye un componente esencial del diagnóstico del asma. Algunos ejemplos específicos son los siguientes:

- Un aumento de la función pulmonar después de la administración de un broncodilatador, o después de un ensayo de un tratamiento de control.
- Una disminución de la función pulmonar después del ejercicio o durante una prueba de provocación bronquial.
- Una variación de la función pulmonar más allá de los límites normales cuando se repite a lo largo del tiempo, ya sea en distintas visitas o en la vigilancia domiciliaria a lo largo de al menos 1-2 semanas.

Los criterios específicos para demostrar una variabilidad excesiva de la función pulmonar espiratoria se presentan en el Recuadro 1-2 (p5). Una disminución de la función pulmonar durante una infección respiratoria, aunque se observa con frecuencia en el asma, no indica necesariamente que una persona sufra asma, puesto que puede darse también en individuos que por lo demás están sanos o en personas con EPOC.

Puede consultarse una información adicional acerca de las pruebas útiles para el diagnóstico del asma en el Apéndice Capítulo 4.

### **¿Qué grado de variación en el flujo aéreo espiratorio es indicativo de asma?**

Existe un solapamiento en cuanto a la reversibilidad con broncodilatador y otras medidas de la variación entre la salud y la enfermedad.<sup>13</sup> En un paciente con síntomas respiratorios, cuanto mayores son las variaciones de la función pulmonar, o cuanto más veces se observa una variación excesiva, más probable es que el diagnóstico sea de asma (Recuadro 1-2, p5). En general, en los adultos con síntomas respiratorios típicos del asma, un aumento o una disminución del FEV<sub>1</sub> de >12% y >200 mL respecto al valor basal o (si no se dispone de espirometría) un cambio del PEF de al menos un 20%, se acepta como dato indicativo de asma.

La variabilidad diurna del PEF se calcula a partir de las lecturas realizadas dos veces al día, mediante la media porcentual de amplitud diaria, es decir,  $([\text{valor máximo del día} - \text{valor mínimo del día}] / \text{media de los valores máximo y mínimo del día}) \times 100$ , y luego se calcula la media de los valores de los días a lo largo de 1–2 semanas. El límite superior del intervalo de confianza del 95% para la variabilidad diurna (media porcentual de amplitud) obtenido con las lecturas realizadas dos veces al día es de un 9% en los adultos sanos,<sup>14</sup> y de un 12,3% en los niños sanos,<sup>15</sup> por lo que, en general, una variabilidad diurna >10% en los adultos y >13% en los niños se considera excesiva.

Si el valor del FEV<sub>1</sub> está dentro del rango normal predicho cuando el paciente experimenta síntomas, ello reduce la probabilidad de que los síntomas se deban al asma. Sin embargo, los pacientes cuyo valor basal de FEV<sub>1</sub> es >80% del predicho pueden presentar un aumento clínicamente importante de la función pulmonar con el tratamiento broncodilatador o la medicación de control. Los rangos normales predichos (especialmente por lo que respecta al PEF) tienen limitaciones, por lo que se recomienda tomar la mejor lectura del propio paciente (el “mejor valor personal”) como valor “normal”.

### **¿Cuándo puede documentarse una limitación variable del flujo aéreo?**

Si es posible, debe documentarse la evidencia de una limitación variable del flujo aéreo antes de iniciar el tratamiento. Esto se debe a que la variabilidad suele reducirse con el tratamiento a medida que mejora la función pulmonar; y en algunos pacientes la limitación del flujo aéreo puede pasar a ser fija o irreversible con el paso del tiempo. Además, cualquier aumento de la función pulmonar con el tratamiento puede ayudar a confirmar el diagnóstico de asma. La reversibilidad con broncodilatador puede no estar presente durante las infecciones virales o si el paciente ha utilizado un agonista beta<sub>2</sub> durante las horas inmediatamente anteriores.

Si no se dispone de espirometría, o no se ha documentado una limitación variable del flujo aéreo, la decisión de continuar el estudio diagnóstico o iniciar de inmediato un tratamiento con medicación de control dependerá de la urgencia clínica y de la posibilidad de acceso a otras pruebas. En el Recuadro 1-4 (p10) se describe la forma de confirmar el diagnóstico del asma en un paciente que está tomando ya medicación de control.

## **Otras pruebas**

### **Pruebas de provocación bronquial**

La limitación del flujo aéreo puede estar ausente en el momento de la evaluación inicial en algunos pacientes. Dado que documentar la limitación variable del flujo aéreo constituye un elemento clave en el establecimiento de un diagnóstico de asma, una opción es remitir al paciente a una prueba de provocación bronquial, con objeto de evaluar la hiperreactividad de las vías aéreas. La mayor parte de las veces esto se hace con la inhalación de metacolina, pero también puede usarse la histamina, el ejercicio,<sup>16</sup> la hiperventilación voluntaria eucápnica o la inhalación de manitol. Estas pruebas son moderadamente sensibles para el diagnóstico del asma, pero tienen una especificidad limitada;<sup>17,18</sup> por ejemplo, la hiperreactividad de las vías aéreas frente a la inhalación de metacolina se ha descrito en pacientes con rinitis alérgica,<sup>19</sup> fibrosis quística,<sup>20</sup> displasia broncopulmonar<sup>21</sup> y EPOC.<sup>22</sup> Esto hace que un resultado negativo de la prueba en un paciente que no está tomando ICS pueda ser útil para descartar el asma, pero un resultado positivo no siempre significa que el paciente presenta asma – es preciso tener en cuenta también en patrón de los síntomas (Recuadro 1-2, p5) y otras manifestaciones clínicas (Recuadro 1-3, p8).

### **Pruebas de alergia**

La presencia de atopia aumenta la probabilidad de que un paciente con síntomas respiratorios tenga un asma alérgica, pero no es específica del asma ni está presente en todos los fenotipos de esta enfermedad. El carácter atópico puede identificarse mediante una prueba de punción cutánea o determinando el nivel de inmunoglobulina E específica (sIgE) en el suero. Las pruebas de punción cutánea con alérgenos ambientales comunes son sencillas y rápidas de realizar y, cuando las lleva a cabo un operador experimentado con el empleo de extractos estandarizados, son de bajo coste y tienen una alta sensibilidad. La determinación de la sIgE no es más fiable que las pruebas cutáneas y resulta más costosa, pero puede preferirse su

empleo en pacientes poco colaboradores, en los que presentan una enfermedad cutánea generalizada o cuando los antecedentes previos sugieren un riesgo de anafilaxis.<sup>23</sup> Sin embargo, la presencia de una prueba cutánea positiva o una sIgE positiva, no significa que el alérgeno sea la causa de los síntomas - la relevancia de la exposición al alérgeno y su relación con los síntomas deben confirmarse mediante los antecedentes clínicos del paciente.

### Óxido nítrico exhalado

En algunos centros puede determinarse la fracción de concentración de óxido nítrico exhalado (FENO). La FENO está aumentada en el asma eosinofílica, pero no en los trastornos no asmáticos (por ejemplo, bronquitis eosinofílica, atopia y rinitis alérgica), y no se ha establecido que resulte útil para llegar a un diagnóstico de asma. La FENO está disminuida en los fumadores y durante la broncoconstricción, y puede estar aumentada o disminuida durante las infecciones respiratorias virales<sup>24</sup> En los pacientes (principalmente no fumadores) con síntomas respiratorios inespecíficos, la observación de un valor de FENO >50 partes por mil millones (ppb) se asoció a una buena respuesta a corto plazo a los ICS.<sup>25</sup> Sin embargo, no hay estudios a largo plazo que hayan examinado la seguridad de retirar los ICS en los pacientes con una FENO inicial baja. Por consiguiente, en la actualidad no puede recomendarse el uso de la FENO para decidir si debe tratarse o no con ICS a pacientes con una posible asma.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en un paciente en el que se sospecha un asma difiere según la edad (Recuadro 1-3). Cualquiera de estos diagnósticos alternativos puede darse *junto con* el de asma.

**Recuadro 1-3. Diagnóstico diferencial del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años**

Edad	Trastorno	Síntomas
6–11 años	Síndrome de tos de vías aéreas altas crónica Inhalación de cuerpo extraño Bronquiectasias Discinesia ciliar primaria Cardiopatía congénita Displasia broncopulmonar Fibrosis quística	Estornudos, prurito, obstrucción nasal, carraspeo Inicio súbito de síntomas, sibilancias unilaterales Infecciones recurrentes, tos productiva, sinusitis Soplos cardiacos Nacimiento pretérmino, síntomas desde el nacimiento Tos excesiva y producción de moco, síntomas gastrointestinales
12–39 años	Síndrome de tos de vías aéreas altas crónica Disfunción de cuerdas vocales Hiperventilación, respiración disfuncional Bronquiectasias Fibrosis quística Cardiopatía congénita Déficit de alfa <sub>1</sub> -antitripsina Inhalación de cuerpo extraño	Estornudos, prurito, obstrucción nasal, carraspeo Disnea, sibilancias inspiratorias (estridor) Mareo, parestesias, suspiros Tos productiva, infecciones recurrentes Tos y producción de moco excesivas Soplos cardiacos Dificultad respiratoria, antecedentes familiares de enfisema temprano Inicio súbito de los síntomas
40+ años	Disfunción de cuerdas vocales Hiperventilación, respiración disfuncional EPOC*  Bronquiectasias Insuficiencia cardiaca Tos relacionada con medicación  Enfermedad pulmonar parenquimatosa Embolia pulmonar Obstrucción de las vías aéreas centrales	Disnea, sibilancias inspiratorias (estridor) Mareo, parestesias, suspiros Tos, esputo, disnea de esfuerzo, tabaquismo o exposición a sustancias nocivas Tos productiva, infecciones recurrentes Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos Tratamiento con inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina (ECA) Disnea de esfuerzo, tos no productiva, dedos en palillo de tambor Inicio súbito de disnea, dolor torácico Disnea, falta de respuesta a broncodilatadores

\*Para una información más detallada, véase el Capítulo 5 (p73). Cualquiera de los trastornos citados puede contribuir también a producir los síntomas respiratorios en pacientes con asma confirmada.

## ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE ASMA EN POBLACIONES ESPECIALES

### Pacientes que debutan con tos como único síntoma respiratorio

Los diagnósticos a tener en cuenta son variantes de asma con tos, la tos inducida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), el reflujo gastroesofágico, el síndrome de tos de vías aéreas altas crónica (denominada a menudo “goteo postnasal”), la sinusitis crónica y la disfunción de cuerdas vocales.<sup>26</sup> Los pacientes con la variante de asma con tos presentan una tos crónica como principal, si no único, síntoma, de manera asociada a una hiperreactividad de las vías aéreas. Se da con mayor frecuencia en los niños y a menudo es más problemática por la noche; la función pulmonar puede ser normal. En estos pacientes, la documentación de la variabilidad de la función pulmonar (Recuadro 1-2, p5) es importante.<sup>27</sup> La variante de asma con tos debe diferenciarse de la bronquitis eosinofílica, en la que los pacientes presentan tos y eosinófilos en el esputo, pero con una espirometría y una capacidad de respuesta de las vías aéreas normales.<sup>27</sup>

### Asma ocupacional y asma agravada en el trabajo

Es frecuente que el asma adquirida en el lugar de trabajo pase desapercibida. El asma puede ser inducida o (con mayor frecuencia) agravada por la exposición a alérgenos u otros productos sensibilizantes en el lugar de trabajo, o a veces por una única exposición masiva. La rinitis ocupacional puede preceder al asma en hasta un año y el diagnóstico precoz es esencial, ya que la exposición persistente se asocia a una peor evolución clínica.<sup>28</sup>

Se estima que un 5–20% de los nuevos casos de asma de inicio en el adulto pueden atribuirse a una exposición ocupacional.<sup>28</sup> El asma de inicio en el adulto requiere un interrogatorio sistemático acerca de los antecedentes y exposiciones laborales, incluidos los de las aficiones.<sup>29</sup> Interrogar a los pacientes respecto a si los síntomas mejoran cuando están lejos del trabajo (fines de semana o vacaciones) constituye una pregunta esencial para la detección.<sup>30</sup> Es importante confirmar el diagnóstico de asma ocupacional de una forma objetiva ya que puede llevar a un cambio de profesión del paciente, lo cual puede tener repercusiones legales y socioeconómicas. Generalmente es necesaria la derivación a un especialista, y con frecuencia se emplea una supervisión frecuente del PEF en el trabajo y fuera de él para ayudar a confirmar el diagnóstico. Puede consultarse una información adicional sobre el asma ocupacional en el Capítulo 3 (p52) y en guías específicas.<sup>28</sup>

### Deportistas

El diagnóstico del asma en los deportistas debe confirmarse mediante pruebas de la función pulmonar, generalmente con pruebas de provocación bronquial.<sup>16</sup> Es preciso descartar los trastornos que pueden remedar el asma o asociarse a ella, como rinitis, trastornos laríngeos (por ejemplo, disfunción de cuerdas vocales), respiración disfuncional, trastornos cardiacos o sobreentrenamiento.<sup>31</sup>

### Mujeres embarazadas

A las mujeres embarazadas y a las que prevén quedarse embarazadas se les debe preguntar si tienen asma, con objeto de poder proporcionarles las recomendaciones apropiadas sobre el manejo de esta enfermedad y las medicaciones apropiadas (véase el Capítulo 3: *Manejo del asma en poblaciones o contextos especiales*, p51).<sup>32</sup> Si es necesaria una confirmación objetiva del diagnóstico, no sería aconsejable realizar una prueba de provocación bronquial o una reducción escalonada del tratamiento de control hasta después del parto.

### Ancianos

Es frecuente que el asma no sea diagnosticada en los ancianos,<sup>33</sup> debido a la mala percepción de la limitación del flujo aéreo; la aceptación de la disnea como algo “normal” a una edad avanzada; la mala forma física; y la reducción de la actividad. La presencia de comorbilidades complica también el diagnóstico. Los síntomas de sibilancias, dificultad respiratoria y tos que empeoran con el ejercicio o durante la noche pueden ser causados también por la enfermedad cardiovascular o la insuficiencia ventricular izquierda, que son frecuentes en este grupo de edad. Una historia clínica y exploración física detalladas, junto con un electrocardiograma y una radiografía de tórax, facilitarán el diagnóstico.<sup>34</sup> La determinación del polipéptido natriurético cerebral (BNP) en plasma y la evaluación de la función cardíaca mediante ecocardiografía pueden ser útiles también.<sup>35</sup> En los individuos ancianos con antecedentes de tabaquismo o de exposición a energía de biomasa, debe considerarse la posibilidad de la EPOC o el síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE) (Capítulo 5, p73).

## Fumadores y exfumadores

El asma y la EPOC pueden ser difíciles de diferenciar en la práctica clínica, sobre todo en los pacientes ancianos y en los fumadores y exfumadores, y estos trastornos pueden solaparse (síndrome de solapamiento asma-EPOC, o SSAE). La *Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la EPOC (GOLD)*,<sup>36</sup> define la EPOC en función de los síntomas respiratorios crónicos, la exposición a un factor de riesgo como el tabaquismo, y el valor de FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador < 0,7. A menudo se observa una reversibilidad con broncodilatador clínicamente importante (>12% y >200 mL) en la EPOC.<sup>37</sup> La capacidad de difusión baja es más frecuente en la EPOC que en el asma. Los antecedentes y el patrón de síntomas, así como los registros previos pueden ser útiles para diferenciar a estos pacientes de los que presentan un asma de larga evolución y han desarrollado una limitación fija del flujo aéreo (véase el Capítulo 5, p73). La incertidumbre respecto al diagnóstico debe llevar a una derivación temprana del paciente a un estudio diagnóstico y unas recomendaciones terapéuticas especializados, puesto que los pacientes con SSAE evolucionan peor que los que tienen solamente asma o EPOC.<sup>38</sup>

## Confirmación del diagnóstico de asma en pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control

Si el fundamento del diagnóstico de asma de un paciente no se ha documentado con anterioridad, debe buscarse la confirmación mediante pruebas objetivas. En muchos pacientes (25–35%) con un diagnóstico de asma en atención primaria no puede confirmarse la presencia de esta enfermedad.<sup>39-42</sup>

El proceso de confirmación del diagnóstico en los pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control depende de los síntomas y de la función pulmonar del paciente (Recuadro 1-4). En algunos pacientes esto puede incluir un ensayo de empleo de una dosis inferior o superior del tratamiento de control. Si el diagnóstico de asma no puede confirmarse, deberá remitirse al paciente a un estudio diagnóstico experto.

### Recuadro 1-4. Confirmación del diagnóstico de asma en pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control

Estado actual	Pasos para confirmar el diagnóstico de asma
Síntomas respiratorios variables y limitación variable del flujo aéreo	Se confirma el diagnóstico de asma. Evaluar el nivel de control del asma (Recuadro 2-2, p17) y revisar el tratamiento de control (Recuadro 3-5, p31).
Síntomas respiratorios variables pero sin limitación variable del flujo aéreo	Repetir la prueba de reversibilidad con BD después de suspender los BD (SABA: 4 horas; LABA: 12+ horas) o durante los síntomas. Si es normal, considerar otros diagnósticos alternativos (Recuadro 1-3, p8). <i>Si el FEV<sub>1</sub> es &gt;70% del predicho:</i> considerar una prueba de provocación bronquial. Si el resultado es negativo, considerar una reducción del tratamiento de control (véase el Recuadro 1-5) y repetir la evaluación al cabo de 2–4 semanas. <i>Si el FEV<sub>1</sub> es &lt;70% del predicho:</i> considerar un aumento del tratamiento de control durante 3 meses (Recuadro 3-5), y a continuación volver a evaluar los síntomas y la función pulmonar. Si no hay respuesta, reanudar el tratamiento previo y remitir al paciente a un estudio diagnóstico.
Pocos síntomas respiratorios, función pulmonar normal y ausencia de limitación variable del flujo aéreo	Repetir la prueba de reversibilidad con BD después de suspender los BD (SABA: 4 horas; LABA: 12+ horas) o durante los síntomas. Si es normal, considerar otros diagnósticos alternativos (Recuadro 1-3). Considerar una reducción del tratamiento de control (véase el Recuadro 1-5): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Si aparecen síntomas y se reduce la función pulmonar:</i> se confirma el asma. Aumentar el tratamiento de control hasta la dosis efectiva previa más baja.</li> <li>• <i>Si no hay cambios de los síntomas o la función pulmonar en el escalón más bajo del tratamiento de control:</i> considerar una interrupción del tratamiento de control, y mantener una supervisión estrecha del paciente durante al menos 12 meses (Recuadro 3-7).</li> </ul>
Dificultad respiratoria persistente y limitación fija del flujo aéreo	Considerar un aumento del tratamiento de control durante 3 meses (Recuadro 3-5, p31), y a continuación volver a evaluar los síntomas y la función pulmonar. Si no hay respuesta, reanudar el tratamiento previo y remitir al paciente a un estudio diagnóstico. Considerar un síndrome de solapamiento asma-EPOC (Capítulo 5, p73).

BD: broncodilatador; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

## Recuadro 1-5. Forma de reducir escalonadamente el tratamiento de control para ayudar a confirmar el diagnóstico de asma

### 1. EVALUAR

- Documentar el estado actual del paciente, incluido el control del asma (Recuadro 2-2, p17) y la función pulmonar. Si el paciente presenta factores de riesgo para las exacerbaciones asmáticas (Recuadro 2-2B), no reducir el tratamiento sin una supervisión estricta.
- Elegir un momento apropiado (por ejemplo, cuando no haya infección respiratoria, no vaya a haber un desplazamiento por vacaciones, no haya embarazo).
- Proporcionar un plan de acción escrito para el asma (Recuadro 4-2, p61) de manera que el paciente sepa cómo identificar y cómo responder ante un agravamiento de los síntomas. Asegurar que el paciente disponga de medicación suficiente para reanudar la dosis previa en el caso de que el asma empeore.

### 2. ADAPTAR

- Mostrar al paciente la forma de reducir la dosis de ICS en un 25–50%, o suspender la medicación de control adicional (por ejemplo, LABA, antagonista de receptores de leucotrieno) si se está utilizando (Recuadro 3-7, p37).
- Programar una visita de revisión al cabo de 2–4 semanas.

### 3. EXAMINAR LA RESPUESTA

- Repetir la evaluación del control del asma y las pruebas de la función pulmonar al cabo de 2–4 semanas (Recuadro 1-2, p5).
- Si los síntomas aumentan y la limitación variable del flujo aéreo se confirma después de reducir el tratamiento, se confirma el diagnóstico de asma. La dosis de la medicación de control debe volver a la dosis efectiva previa más baja.
- Si, después de reducir el tratamiento hasta una dosis baja de medicación de control, los síntomas no se agravan y continúa sin existir una evidencia de limitación variable del flujo aéreo, considerar la interrupción del tratamiento de control y una nueva evaluación del control del asma y las pruebas de la función pulmonar en un plazo de 2–3 semanas, pero mantener un seguimiento del paciente durante un mínimo de 12 meses.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada.

## Pacientes obesos

Aunque el asma es más frecuente en las personas obesas que en las no obesas,<sup>43</sup> los síntomas respiratorios asociados a la obesidad pueden remedar el asma. En los pacientes obesos con disnea de esfuerzo, es importante confirmar el diagnóstico de asma con una medición objetiva de la limitación variable del flujo aéreo. En un estudio se observó que los pacientes no obesos tenían la misma probabilidad de sobrediagnóstico del asma que los obesos (alrededor de un 30% en ambos grupos).<sup>39</sup> En otro estudio se observó tanto un sobrediagnóstico como un infradiagnóstico del asma en los pacientes obesos.<sup>44</sup>

## Contextos con escasez de recursos

En los contextos con escasez de recursos, el diagnóstico de los síntomas respiratorios se inicia con un enfoque sindrómico o basado en los síntomas. Las preguntas acerca del tiempo de evolución de los síntomas y acerca de la fiebre, escalofríos, sudoración, pérdida de peso, dolor al respirar y hemoptisis son útiles para diferenciar las infecciones respiratorias crónicas como la tuberculosis, el VIH/sida y las enfermedades pulmonares fúngicas o parasitarias del asma y la EPOC.<sup>45,46</sup> La limitación variable del flujo aéreo puede confirmarse con el empleo de un medidor del pico de flujo máximo. En contextos con escasez de recursos, la documentación de los síntomas y el PEF antes y después de un ensayo terapéutico con el empleo de SABA según las necesidades y ICS de manera regular, a menudo junto con una tanda de 1 semana de corticosteroides orales, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico del asma antes de iniciar un tratamiento a largo plazo.<sup>47</sup>





## **Capítulo 2.**

# **Evaluación del asma**

## PUNTOS CLAVE

- Evaluar los dos dominios del control del asma: control de los síntomas (anteriormente denominado “control clínico actual”) y riesgo futuro de resultados adversos, así como las cuestiones relativas al tratamiento, como la técnica de uso del inhalador y la adherencia, los efectos secundarios y las comorbilidades.
- Evaluar el control de los síntomas a partir de la frecuencia de síntomas asmáticos diurnos y nocturnos y del uso de medicación sintomática, así como mediante la limitación de la actividad. El mal control de los síntomas resulta muy molesto para los pacientes y constituye un factor de riesgo para futuras exacerbaciones.
- Evaluar el riesgo futuro del paciente en cuanto a exacerbaciones, limitación fija del flujo aéreo y efectos secundarios de la medicación, a pesar de que el control sintomático sea bueno. Los factores de riesgo identificados para las exacerbaciones que son independientes del control de los síntomas son los antecedentes de  $\geq 1$  exacerbación en el año anterior, la mala adherencia, la técnica de uso incorrecta del inhalador, la baja función pulmonar, el tabaquismo y la eosinofilia en sangre.
- Una vez establecido el diagnóstico de asma, la función pulmonar es el indicador más útil del riesgo futuro. Debe registrarse en el momento del diagnóstico, a los 3–6 meses de iniciado el tratamiento, y de forma periódica a partir de entonces. La discordancia entre los síntomas y la función pulmonar debe motivar la realización de nuevas pruebas diagnósticas.
- El mal control de los síntomas y el mal control de las exacerbaciones pueden tener factores contribuyentes diferentes y pueden requerir abordajes terapéuticos distintos.
- La gravedad del asma se evalúa retrospectivamente mediante el nivel de tratamiento necesario para el control de los síntomas y las exacerbaciones. Es importante diferenciar entre el asma grave y el asma que no está controlada, por ejemplo a causa de una técnica de uso incorrecta del inhalador y/o de una mala adherencia.

## PERSPECTIVA GENERAL

En cada paciente, la evaluación del asma debe incluir la evaluación del control del asma (tanto el control de los síntomas como el riesgo futuro de resultados adversos), las cuestiones relativas al tratamiento, en especial la técnica de uso del inhalador y la adherencia, y cualquier comorbilidad que pudiera contribuir a incrementar la carga sintomática y la mala calidad de vida (Recuadro 2-1, p15). La función pulmonar, en especial el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) expresado como porcentaje del valor esperado, es una parte importante de la evaluación del riesgo futuro.

### ¿Qué se entiende por “control del asma”?

El nivel de control del asma es el grado en el que pueden observarse las manifestaciones del asma en el paciente, o estas han sido reducidas o eliminadas por el tratamiento.<sup>14,48</sup> El control del asma es determinado por la interacción entre la base genética del paciente, los procesos patológicos subyacentes, el tratamiento que está tomando, el entorno y los factores psicosociales.<sup>48</sup> El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas (anteriormente denominado “control clínico actual”) y el riesgo futuro de resultados adversos (Recuadro 2-2, p17). Ambos deben ser evaluados. La función pulmonar constituye una parte importante de la evaluación del riesgo futuro; debe medirse al inicio del tratamiento, después de 3–6 meses de tratamiento (con objeto de identificar la mejor función pulmonar personal del paciente) y de manera periódica posteriormente para una evaluación continuada del riesgo.

### ¿Cómo describir el control del asma de un paciente?

El control del asma debe describirse mediante los dos dominios correspondientes al control de los síntomas y al riesgo futuro, por ejemplo de la siguiente forma:

*La Sra. X presenta un buen control de los síntomas asmáticos, pero tiene un aumento del riesgo de exacerbaciones futuras ya que ha sufrido una exacerbación grave durante el último año.*

*El Sr. Y tiene un mal control de los síntomas asmáticos. También presenta varios factores de riesgo adicionales para futuras exacerbaciones, como una baja función pulmonar, tabaquismo actual y mala adherencia a la medicación.*

### ¿Qué significa el término “control del asma” para los pacientes?

Muchos estudios han descrito una discordancia entre la evaluación del nivel de control del asma del paciente realizada por el propio paciente y la llevada a cabo por el profesional de la salud. Esto no significa necesariamente que los pacientes «sobreevaloren» su nivel de control o «infravaloren» la gravedad, sino que los pacientes entienden y utilizan la palabra «control» de manera diferente a como lo hacen los profesionales de la salud, por ejemplo, basándose en la rapidez con la que se resuelven los síntomas cuando toman la medicación sintomática.<sup>48,49</sup> Si se utiliza el término “control del asma” con los pacientes, se les debe explicar siempre su significado.

## Recuadro 2-1. Evaluación del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años

<b>1. Evaluar el control del asma = control de los síntomas y riesgo futuro de resultados adversos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar el control de los síntomas a lo largo de las últimas 4 semanas (Recuadro 2-2A)</li><li>• Identificar cualquier otro factor de riesgo presente para las exacerbaciones, la limitación fija del flujo aéreo o los efectos secundarios (Recuadro 2-2B)</li><li>• Determinar la función pulmonar en el momento del diagnóstico/inicio del tratamiento, 3–6 meses después de iniciado el tratamiento de control, y periódicamente a partir de entonces</li></ul>
<b>2. Evaluar las cuestiones relativas al tratamiento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Documentar el paso de tratamiento actual en el que se encuentra el paciente (Recuadro 3-5, p31)</li><li>• Observar la técnica de uso del inhalador, evaluar la adherencia y los efectos secundarios</li><li>• Verificar que el paciente dispone de un plan de acción escrito para el asma</li><li>• Preguntar por las actitudes y objetivos del paciente respecto al asma y las medicaciones para esta enfermedad</li></ul>
<b>3. Evaluar las comorbilidades</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rinitis, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, obesidad, apnea obstructiva del sueño, depresión y ansiedad son factores que pueden contribuir a producir los síntomas y una mala calidad de vida, y a veces a un mal control del asma</li></ul>

## EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS ASMÁTICOS

Los síntomas del asma, como sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria y tos muestran de forma característica variaciones en la frecuencia y la intensidad, y contribuyen a producir la carga que supone el asma para el paciente. El mal control de los síntomas presenta también una clara asociación con un aumento del riesgo de exacerbaciones asmáticas.<sup>50-52</sup>

El interrogatorio directo es importante, puesto que la frecuencia o intensidad de los síntomas que los pacientes consideran inaceptables o molestas pueden diferir de las recomendaciones actuales respecto a los objetivos del tratamiento del asma, y varían de un paciente a otro. Por ejemplo, a pesar de tener una baja función pulmonar, una persona con un estilo de vida sedentario puede no experimentar síntomas molestos y puede parecer, por tanto, que tenga un buen control sintomático.

Para evaluar el control de los síntomas (Recuadro 2-2A) se pregunta al paciente acerca de lo siguiente en las cuatro semanas anteriores: frecuencia de síntomas asmáticos (días por semana), cualquier despertar nocturno debido al asma o limitación de la actividad, y frecuencia de uso de medicación sintomática para el alivio de los síntomas. En general, no se incluye el uso de medicación sintomática tomada antes del ejercicio, puesto que ello se hace a menudo de manera sistemática.

## Instrumentos de evaluación del control de los síntomas asmáticos en adultos y adolescentes

*Instrumentos simples de detección sistemática:* pueden usarse en el ámbito de la atención primaria para identificar con rapidez a los pacientes en los que es necesaria una evaluación más detallada. Como ejemplos cabe citar el instrumento de tres preguntas basado en consenso del Royal College of Physicians (RCP) (“Royal College of Physicians Three Questions”),<sup>53</sup> que interroga al paciente respecto a la dificultad de dormir, los síntomas diurnos y la limitación de la actividad a causa del asma en el mes anterior. El test del asma de 30 segundos (30-second Asthma Test) incluye también el tiempo de falta de asistencia al trabajo/la escuela a causa del asma.<sup>54</sup>

*Instrumentos de clasificación del control de los síntomas:* como ejemplo cabe citar el instrumento de control de los síntomas de la GINA basado en consenso (Recuadro 2-2A). Esta clasificación del control de los síntomas puede usarse, junto con una evaluación del riesgo (Recuadro 2-2B), para orientar las decisiones terapéuticas (Recuadro 3-5, p31). Esta clasificación está correlacionada con las evaluaciones realizadas utilizando las puntuaciones numéricas del control del asma.<sup>55,56</sup>

*Instrumentos numéricos de “control del asma”:* estos instrumentos proporcionan puntuaciones y valores de corte para diferenciar diferentes niveles de control de los síntomas, y se han validado mediante comparación con la evaluación realizada por los profesionales de la salud. Existen muchas traducciones. Estas puntuaciones pueden resultar útiles para evaluar la progresión del paciente; se utilizan con frecuencia en la investigación clínica, pero pueden estar sujetos a restricciones de uso por derechos de autor (copyright). Los instrumentos numéricos del control del asma son más sensibles al cambio del control de los síntomas que los instrumentos de clasificación.<sup>55</sup> Como ejemplos cabe citar los siguientes:

- *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*.<sup>57,58</sup> Las puntuaciones van de 0 a 6 (es peor cuanto más alta). Una puntuación de 0,0–0,75 se clasifica como un asma bien controlada; 0,75–1,5 como una “zona gris”; y >1,5 como un asma mal controlada. La puntuación ACQ se calcula como la media de 5, 6 o 7 ítems: todas las versiones del ACQ incluyen cinco preguntas sobre síntomas; el ACQ-6 incluye el uso de medicación sintomática; y en el ACQ-7, se utiliza una puntuación para el FEV<sub>1</sub> prebroncodilatador que se promedia con los ítems de síntomas y de uso de medicación sintomática. La diferencia mínima clínicamente importante es de 0,5.<sup>59</sup>
- *Asthma Control Test (ACT)*.<sup>56,60,61</sup> Las puntuaciones van de 5 a 25 (es mejor cuanto más alta). Las puntuaciones de 20–25 se clasifican como un asma bien controlada; 16–20 como no bien controlada; y 5–15 como un asma muy mal controlada. El ACT incluye cuatro preguntas sobre síntomas/medicación sintomática así como el nivel de control evaluado por el propio paciente. La diferencia mínima clínicamente importante es de 3 puntos.<sup>61</sup>

Cuando se emplean diferentes sistemas para la evaluación del control de los síntomas asmáticos, los resultados muestran una correlación general entre sí, pero no son idénticos. Los síntomas respiratorios pueden ser inespecíficos, por lo que, al evaluar los cambios en el control sintomático, es importante esclarecer si los síntomas se deben al asma.

### **Instrumentos de evaluación del control de los síntomas asmáticos en niños de 6–11 años**

En los niños, al igual que en los adultos, la evaluación del control de los síntomas asmáticos se basa en los síntomas, la limitación de las actividades y el uso de medicación de rescate. Es importante realizar un examen cuidadoso de las repercusiones que tiene el asma en las actividades diarias del niño, incluidos los deportes, el juego y la vida social. Muchos niños con un asma mal controlada evitan el ejercicio extenuante para que el asma parezca bien controlada. Esto puede conducir a una mala forma física y a un mayor riesgo de obesidad.

Los niños presentan diferencias considerables en el grado de limitación del flujo aéreo observado antes de referir disnea o utilizar un tratamiento sintomático, y a menudo se observa una reducción notable de la función pulmonar antes de que ello sea identificado por los padres. Los padres pueden describir la presencia de irritabilidad, cansancio y cambios del estado de ánimo de su hijo como principales problemas cuando el asma del niño no está controlada. Los padres tienen un periodo de recuerdo más prolongado que el de los niños, ya que estos pueden recordar tan solo los últimos días; en consecuencia, es importante incluir tanto la información aportada por los padres como la que proporciona el niño al evaluar el nivel de control de los síntomas.

Se han desarrollado varias puntuaciones numéricas sobre el control del asma en los niños. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- *Childhood Asthma Control Test (c-ACT)*<sup>62</sup> con apartados distintos que deben completar los padres y el niño
- *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*<sup>63</sup>

Algunas puntuaciones del control del asma en los niños incluyen las exacerbaciones con síntomas. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)<sup>64-66</sup>
- Composite Asthma Severity Index (CASI)<sup>67</sup>

Los resultados de estas diversas pruebas muestran un cierto grado de correlación entre sí y con la clasificación del control sintomático de la GINA. En el Recuadro 2-3 se presenta una información más detallada acerca de la evaluación del control del asma en los niños.

**Recuadro 2-2. Evaluación del control del asma de la GINA en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años**

<b>A. Control de los síntomas asmáticos</b>		<b>Nivel de control de los síntomas asmáticos</b>		
<b>En las últimas 4 semanas, el paciente ha estado:</b>		<b>Bien controlado</b>	<b>Parcialmente controlado</b>	<b>No controlado</b>
• ¿Síntomas asmáticos diurnos más de dos veces/semana?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Ninguno de ellos	1–2 de ellos	3–4 de ellos
• ¿Algún despertar nocturno debido al asma?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• ¿Necesidad de uso de medicación para los síntomas* más de dos veces/semana?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• ¿Alguna limitación de la actividad debida al asma?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
<b>B. Factores de riesgo para resultados adversos del asma</b>				
<p>Evaluar los factores de riesgo en el momento del diagnóstico y periódicamente, en especial en los pacientes que sufren exacerbaciones.</p> <p>Determinar el FEV<sub>1</sub> al inicio del tratamiento, después de 3–6 meses de uso de tratamiento de control para registrar la mejor función pulmonar personal del paciente, y luego periódicamente para una evaluación continuada del riesgo.</p>				
<p>Factores de riesgo independientes potencialmente modificables para las exacerbaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas asmáticos no controlados<sup>68</sup></li> <li>• Uso excesivo de SABA (&gt;1 x cartucho de 200 dosis/mes)<sup>69</sup></li> <li>• ICS inadecuados: ICS no prescritos; mala adherencia;<sup>70</sup> técnica de uso del inhalador incorrecta<sup>71</sup></li> <li>• FEV<sub>1</sub> bajo, especialmente si es &lt;60% del valor predicho<sup>72,73</sup></li> <li>• Problemas psicológicos o socioeconómicos importantes<sup>74</sup></li> <li>• Exposiciones: tabaquismo;<sup>73</sup> exposición a alérgeno si está sensibilizado<sup>73</sup></li> <li>• Comorbilidades: obesidad;<sup>75</sup> rinosinusitis;<sup>76</sup> alergia alimentaria confirmada<sup>77</sup></li> <li>• Eosinofilia en esputo o sangre<sup>78,79</sup></li> <li>• Embarazo<sup>80</sup></li> </ul> <p>Otros factores de riesgo independientes importantes para las exacerbaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haber estado intubado o en la unidad de cuidados intensivos por asma en algún momento<sup>81</sup></li> <li>• ≥1 exacerbación grave en los últimos 12 meses<sup>82</sup></li> </ul>				<p><b>El hecho de tener uno o varios de estos factores de riesgo aumenta el riesgo de exacerbaciones aun cuando los síntomas estén bien controlados.</b></p>
<p>Factores de riesgo para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de tratamiento con ICS<sup>83</sup></li> <li>• Exposiciones: humo de tabaco;<sup>84</sup> sustancias químicas nocivas; exposiciones ocupacionales<sup>28</sup></li> <li>• FEV<sub>1</sub> inicial bajo;<sup>85</sup> hipersecreción de moco crónica;<sup>84,85</sup> eosinofilia en esputo o sangre<sup>85</sup></li> </ul>				
<p>Factores de riesgo para los efectos secundarios de la medicación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Sistémicos</i>: OCS frecuentes; ICS a largo plazo, en dosis altas y/o potentes; estar tomando también inhibidores de P450<sup>86</sup></li> <li>• <i>Locales</i>: ICS en dosis altas o potentes;<sup>86,87</sup> mala técnica de uso del inhalador<sup>88</sup></li> </ul>				

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ICS: corticosteroide inhalado; OCS: corticosteroide oral; inhibidores de P450: inhibidores del citocromo P450 como ritonavir, ketoconazol, itraconazol; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

\*Se excluye el empleo de medicación sintomática antes de realizar ejercicio. Por lo que respecta a los niños de 6–11 años, véase también el Recuadro 2-3. Véanse en el Recuadro 3-8, p38 las estrategias específicas de reducción del riesgo.

Esta clasificación del control del asma de la GINA basada en un consenso corresponde a la de la GINA de 2010–2012, excepto porque la función pulmonar aparece ahora tan solo en la evaluación del “riesgo futuro”. El “control clínico actual” pasa a denominarse ahora “control de los síntomas”, con objeto de resaltar que estas medidas no son suficientes para evaluar el control de la enfermedad – es necesaria también la evaluación del riesgo futuro de resultados adversos. Los factores de riesgo “independientes” son los que son significativos tras introducir un ajuste respecto al nivel de control de los síntomas. El mal control de los síntomas y el riesgo de exacerbación no deben combinarse simplemente de manera numérica, ya que pueden tener causas diferentes y pueden requerir estrategias terapéuticas distintas.

### Recuadro 2-3. Preguntas específicas para la evaluación del asma en los niños de 6–11 años

<b>Control de los síntomas asmáticos</b>	
Síntomas diurnos	¿Con qué frecuencia tiene el niño tos, sibilancias, disnea o una respiración pesada (número de veces por semana o día)? ¿Qué desencadena los síntomas? ¿Cómo se controlan?
Síntomas nocturnos	¿Tos, despertares, cansancio durante el día? (Si el único síntoma es la tos, considerar la posibilidad de rinitis o enfermedad de reflujo gastroesofágico).
Uso de medicación sintomática	¿Con qué frecuencia se utiliza medicación sintomática? (verificar la fecha en el inhalador o en la última prescripción) Diferenciar entre el uso previo al ejercicio (deportes) y el uso para el alivio de los síntomas.
Nivel de actividad	¿A qué deportes/aficiones/intereses se dedica el niño, en la escuela y en su tiempo libre? ¿Cuál es el nivel de actividad del niño en comparación con el de sus compañeros o hermanos? Intentar obtener una imagen exacta de la jornada del niño a partir de lo que el propio niño explica, sin interrupciones por parte de los padres/cuidadores.
<b>Factores de riesgo futuro</b>	
Exacerbaciones	¿De qué forma afectan las infecciones virales al asma del niño? ¿Interfieren los síntomas en la actividad escolar o deportiva? ¿Cuánto duran los síntomas? ¿Cuántos episodios se han producido desde la última revisión médica? ¿Ha habido alguna visita médica urgente o en un servicio de urgencias? ¿Existe un plan de acción escrito?
Función pulmonar	Verificar las curvas y la técnica. El centro de interés principal es el FEV <sub>1</sub> y el cociente FEV <sub>1</sub> /FVC. Representar gráficamente estos valores como porcentaje del valor predicho, para observar las tendencias a lo largo del tiempo.
Efectos secundarios	Verificar la altura del niño al menos una vez al año. Preguntar por la frecuencia de uso y la dosis de ICS y OCS.
<b>Factores del tratamiento</b>	
Técnica de uso del inhalador	Pedir al niño que muestre cómo utiliza el inhalador. Compararlo con un lista de verificación específica para el dispositivo.
Adherencia	¿Cuántos días utiliza el niño la medicación de control en una semana (por ejemplo, 0, 2, 4, 7 días)? ¿Le es más fácil acordarse de utilizarla por la mañana o por la noche? ¿En dónde se guarda el inhalador - está en un lugar visible para reducir los olvidos? Verificar la fecha en el inhalador.
Objetivos/preocupaciones	¿Tienen el niño o sus padres/cuidadores alguna preocupación respecto al asma (por ejemplo, temor a la medicación, efectos secundarios, interferencia en la actividad)? ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento del asma para el niño/los padres/los cuidadores?
<b>Comorbilidades</b>	
Rinitis alérgica	¿Prurito, estornudos, obstrucción nasal? ¿Puede respirar el niño por la nariz? ¿Qué medicaciones toma para los síntomas nasales?
Eccema	¿Alteración del sueño, corticosteroides tópicos?
Alergia alimentaria	¿Es el niño alérgico a algún alimento? (la alergia alimentaria confirmada es un factor de riesgo para la muerte relacionada con el asma <sup>77</sup> ).
<b>Otras pruebas diagnósticas (en caso necesario)</b>	
Diario de 2 semanas	Si no puede hacerse una evaluación clara basada en las preguntas antes indicadas, pedir al niño o a los padres/cuidadores que lleven un diario de los síntomas asmáticos, el uso de medicación sintomática y el flujo espiratorio máximo (mejor de tres determinaciones) durante 2 semanas (Apéndice Capítulo 4).
Prueba de exposición al ejercicio en el laboratorio respiratorio	Aporta información acerca de la hiperreactividad de las vías aéreas y la forma física (Recuadro 1-2, p5). Utilizar la exposición al ejercicio únicamente si es difícil evaluar el control del asma de otro modo.

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; ICS: corticosteroides inhalados; OCS: corticosteroides orales.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO FUTURO DE RESULTADOS ADVERSOS

El segundo componente de la evaluación del control del asma consiste en identificar si el paciente presenta un riesgo de resultados adversos del asma, en especial las exacerbaciones, la limitación fija del flujo aéreo y los efectos secundarios de las medicaciones (Recuadro 2-2B). Los síntomas asmáticos, aun siendo un resultado clínico importante para los pacientes, y constituir de por sí un predictor potente del futuro riesgo de exacerbaciones, no bastan por sí solos para evaluar el asma, ya que:

- Los síntomas asmáticos pueden ser controlados por el placebo o por tratamientos simulados<sup>89,90</sup> o bien por un uso inadecuado de agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA) solos,<sup>91</sup> lo cual deja sin tratar la inflamación de las vías respiratorias.
- Los síntomas respiratorios pueden deberse a otros trastornos como la mala forma física, o a comorbilidades como la disfunción de vías aéreas altas.
- La ansiedad o la depresión pueden contribuir a producir una notificación de síntomas.
- Algunos pacientes presentan pocos síntomas a pesar de una baja función pulmonar.

El control de los síntomas asmáticos y el riesgo de exacerbación no deben combinarse simplemente de manera numérica, ya que el mal control de los síntomas y de las exacerbaciones pueden tener causas diferentes y pueden requerir abordajes terapéuticos distintos.

### Exacerbaciones

El mal control de los síntomas asmáticos aumenta de por sí notablemente el riesgo de exacerbaciones.<sup>50-52</sup> Sin embargo, se han identificado varios factores de riesgo independientes adicionales que, cuando están presentes, aumentan el riesgo de exacerbaciones del paciente, aun cuando los síntomas existentes sean pocos. Estos factores de riesgo (Recuadro 2-2B) incluyen los antecedentes de  $\geq 1$  exacerbaciones en el año anterior, la mala adherencia, la técnica de uso del inhalador incorrecta y el tabaquismo.

### Limitación “fija” del flujo aéreo

La velocidad media de disminución del FEV<sub>1</sub> en los adultos sanos no fumadores es de 15–20 mL/año.<sup>92</sup> Las personas con asma pueden presentar una disminución acelerada de la función pulmonar y desarrollar una limitación del flujo aéreo que no sea plenamente reversible. Esto se asocia a menudo a una disnea más persistente. Los factores de riesgo independientes que se han identificado para la limitación fija del flujo aéreo incluyen la exposición al humo de los cigarrillos o a agentes nocivos, la hipersecreción de moco crónica y las exacerbaciones asmáticas en pacientes que no reciben tratamiento con ICS<sup>83</sup> (véase el Recuadro 2-2B).

### Efectos secundarios de la medicación

La elección de cualquier medicación se basa en el balance de beneficios y riesgos. La mayor parte de las personas que utilizan medicaciones para el asma no experimentan ningún efecto secundario. El riesgo de efectos secundarios aumenta con las dosis superiores de los fármacos, pero dichas dosis son necesarias en pocos pacientes. Los efectos secundarios sistémicos que pueden observarse con el empleo a largo plazo de dosis altas de ICS consisten en tendencia a los hematomas; aumento más allá de lo habitualmente asociado a la edad en el riesgo de osteoporosis, cataratas y glaucoma; y supresión suprarrenal. Los efectos secundarios locales de los ICS consisten en candidiasis oral y disfonía. Los pacientes presentan un riesgo superior de efectos secundarios de los ICS con el empleo de dosis más altas o de formulaciones más potentes,<sup>86,87</sup> y, por lo que respecta a los efectos secundarios locales, con el empleo de una técnica incorrecta de uso del inhalador.<sup>88</sup>

## PAPEL DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA EVALUACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA

### Relación de la función pulmonar con otros parámetros de valoración del control del asma

La función pulmonar no presenta una correlación intensa con los síntomas asmáticos en los adultos<sup>93</sup> ni en los niños.<sup>94</sup> En algunos de los instrumentos de valoración del control del asma, la función pulmonar se promedia numéricamente o se añade a los síntomas,<sup>57,95</sup> pero si el instrumento incluye varios ítems de síntomas, estos pueden superar y anular el efecto de diferencias clínicamente importantes en la función pulmonar.<sup>96</sup> Además, el FEV<sub>1</sub> bajo es un factor predictivo independiente del riesgo de exacerbaciones, aun después de haber introducido un ajuste respecto a la frecuencia de los síntomas.

La función pulmonar debe evaluarse en el momento del diagnóstico o al iniciar el tratamiento; después de 3–6 meses de tratamiento con la medicación de control para evaluar el mejor resultado personal del FEV<sub>1</sub> del paciente; y luego

periódicamente. Una vez se ha confirmado el diagnóstico del asma, no suele ser necesario indicar a los pacientes que no tomen la medicación regular o la medicación a demanda antes de las visitas<sup>14</sup> pero preferiblemente deben aplicarse las mismas condiciones en cada visita.

### Interpretación de la función pulmonar en el intervalo en el asma

Un valor bajo del FEV<sub>1</sub> en porcentaje del predicho:

- Identifica a los pacientes con riesgo de exacerbaciones asmáticas, con independencia de los niveles de síntomas, sobre todo si el FEV<sub>1</sub> es <60%.<sup>72,73,97,98</sup>
- Es un factor de riesgo para la reducción de la función pulmonar, independiente de los niveles de síntomas.<sup>85</sup>
- Si los síntomas son pocos, sugiere una limitación del estilo de vida o una mala percepción de la limitación del flujo aéreo,<sup>99</sup> lo cual puede deberse a una falta de tratamiento de la inflamación de las vías aéreas.<sup>100</sup>

Un valor “normal” o alto del FEV<sub>1</sub> en un paciente con síntomas respiratorios frecuentes (especialmente si es sintomático):

- Debe llevar a contemplar posibles causas alternativas de los síntomas; por ejemplo, enfermedad cardíaca, o tos debida a goteo postnasal o a enfermedad de reflujo gastroesofágico (Recuadro 1-3, p8).

Reversibilidad con broncodilatador persistente:

- La observación de una reversibilidad con broncodilatador significativa (aumento del FEV<sub>1</sub> >12% y >200 mL respecto al valor basal<sup>12</sup>) en un paciente que recibe un tratamiento de control, o que ha sido tratado con un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta en las 4 horas previas o con un LABA en las 12 horas previas, sugiere un asma no controlada.

En los niños, la espirometría no puede realizarse de manera fiable hasta la edad de 5 años o más, y resulta menos útil que en los adultos. Muchos niños con un asma no controlada tienen una función pulmonar normal entre las exacerbaciones.

### Interpretación de los cambios de la función pulmonar en la práctica clínica

Con el tratamiento regular con ICS, el FEV<sub>1</sub> empieza a mejorar en el plazo de días, y alcanza una estabilización después de aproximadamente 2 meses.<sup>101</sup> Debe documentarse el valor más alto del FEV<sub>1</sub> del paciente (mejor lectura personal), ya que ello proporciona un dato de comparación más útil para la práctica clínica que el FEV<sub>1</sub> en porcentaje del valor predicho. Si se utilizan los valores predichos en los niños, debe medirse la altura en cada visita.

Algunos pacientes pueden presentar una disminución de la función pulmonar más rápida que la media y desarrollar una limitación “fija” (reversible tan solo de forma incompleta) del flujo aéreo. Aunque un ensayo de dosis más altas de ICS/LABA y/o corticosteroides sistémicos puede ser apropiado para ver si puede mejorar el FEV<sub>1</sub>, las dosis altas no deben mantenerse si no hay respuesta.

La variabilidad del FEV<sub>1</sub> entre las visitas ( $\leq 12\%$  de una semana a otra o  $15\%$  de un año a otro en individuos sanos<sup>12</sup>) limita su empleo para ajustar el tratamiento del asma en la práctica clínica. Se ha descrito que la diferencia mínima importante en cuanto a la mejoría y el empeoramiento del FEV<sub>1</sub> en función de la percepción de cambio del paciente es de aproximadamente un  $10\%$ .<sup>102,103</sup>

### Vigilancia del PEF

Una vez realizado el diagnóstico de asma, puede usarse una vigilancia del PEF a corto plazo para evaluar la respuesta al tratamiento, determinar los factores desencadenantes (incluidos los del ámbito laboral) de un empeoramiento de los síntomas o establecer una situación basal para los planes de acción. Tras iniciar el empleo de ICS, el mejor valor personal del PEF (basado en las lecturas realizadas dos veces al día) se alcanza, en promedio, en un plazo de 2 semanas.<sup>104</sup> La media del PEF continúa aumentando, al tiempo que disminuye la variabilidad diurna del PEF, durante aproximadamente 3 meses.<sup>93,104</sup> Una variación excesiva del PEF sugiere un control subóptimo del asma y aumenta el riesgo de exacerbaciones.<sup>105</sup>

La vigilancia del flujo espiratorio máximo (PEF) a largo plazo se recomienda actualmente por lo general tan solo para los pacientes con asma grave, y para los que muestran un deterioro de la percepción de la limitación del flujo aéreo<sup>100,106-108</sup> (Apéndice Capítulo 4). En la práctica clínica, la presentación de los resultados del PEF en un gráfico estandarizado puede mejorar la exactitud de la interpretación.<sup>109</sup>



## EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA

### *Cómo evaluar la gravedad del asma en la práctica clínica*

La gravedad del asma se evalúa retrospectivamente mediante el nivel de tratamiento necesario para el control de los síntomas y las exacerbaciones.<sup>14,48,110</sup> Puede valorarse una vez que el paciente ha recibido tratamiento de control durante varios meses y, si ello es apropiado, se ha intentado una reducción del tratamiento para identificar el nivel de tratamiento efectivo mínimo del paciente. La gravedad del asma no es una característica estática y puede modificarse a lo largo de meses o años.

La gravedad del asma puede evaluarse cuando el paciente ha seguido un tratamiento de control de manera regular durante varios meses:<sup>14,110</sup>

- *Asma leve* es el asma que está bien controlada con el tratamiento de Paso 1 o Paso 2 (Recuadro 3-5, p31), es decir con el empleo de tan solo medicación sintomática a demanda, o con un tratamiento de control de baja intensidad, como las dosis bajas de ICS, antagonistas de receptores de leucotrienos o cromonas.
- *Asma moderada* es el asma que está bien controlada con un tratamiento de Paso 3, como por ejemplo dosis bajas de ICS/LABA.
- *Asma grave* es el asma que requiere un tratamiento de Paso 4 o 5 (Recuadro 3-5, p31), por ejemplo dosis altas de ICS/LABA, para evitar que pase a ser un asma “no controlada” o un asma que continúa estando “no controlada” a pesar del tratamiento. Aunque muchos pacientes con un asma no controlada pueden ser difíciles de tratar debido a un tratamiento insuficiente o inapropiado, o a problemas persistentes de adherencia o comorbilidades como rinosinusitis crónica u obesidad, el Grupo de Trabajo sobre Asma Grave de European Respiratory Society/American Thoracic Society consideró que la definición de asma grave debía reservarse para los pacientes con un asma refractaria y para aquellos en los que la respuesta al tratamiento de las comorbilidades es incompleto.<sup>110</sup>

### *Descripción de la gravedad del asma en otros contextos*

En la descripción de los participantes en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, la gravedad del asma se ha basado a menudo en el paso de tratamiento prescrito (Recuadro 3-5, p31). Por ejemplo, los pacientes a los que se prescriben tratamientos del Paso 2 se describen a menudo como pacientes con asma leve; los pacientes a los que se prescribe medicación del Paso 3–4 se consideran pacientes con asma moderada; y los pacientes a los que se prescribe tratamiento del Paso 4–5 se clasifican como pacientes con asma de moderada a grave. Este enfoque se basa en el supuesto de que los pacientes están recibiendo un tratamiento adecuado, y de que aquellos a los que se prescribe un tratamiento más intenso es probable que tengan una enfermedad subyacente más grave. Sin embargo, esto es tan solo una medida indirecta sustitutiva, y lleva a confusión puesto que la mayoría de los estudios exigen también que los participantes presenten síntomas no controlados en el momento de la inclusión en el estudio. Para los estudios epidemiológicos o los ensayos clínicos, es preferible clasificar a los pacientes según el paso de tratamiento que se les está prescribiendo, sin inferir de ello la gravedad.

En los países de bajos recursos que no tienen actualmente acceso a medicaciones como los ICS, la definición de asma grave de la Organización Mundial de la Salud<sup>111</sup> incluye una categoría de “asma grave no tratada”. Dicha categoría corresponde a otras clasificaciones de asma no controlada en los pacientes que no reciben tratamiento de control.

### *Otras expresiones para describir la gravedad del asma*

El término “grave” (o “severo”) se utiliza también a menudo para describir la intensidad de los síntomas asmáticos, la magnitud de la limitación del flujo aéreo o la naturaleza de una exacerbación. En la literatura más antigua sobre el asma, se han utilizado muchas clasificaciones diferentes de la gravedad; muchas de ellas eran similares a los conceptos actuales del control del asma.<sup>48</sup>

Los pacientes pueden percibir su asma como grave si tienen síntomas intensos o frecuentes, pero esto no indica necesariamente una enfermedad subyacente grave, puesto que los síntomas pueden pasar a estar bien controlados rápidamente con el empleo de ICS. Es importante que los profesionales de la salud comuniquen claramente a los pacientes lo que quieren decir con el término “grave” (o “severo”).

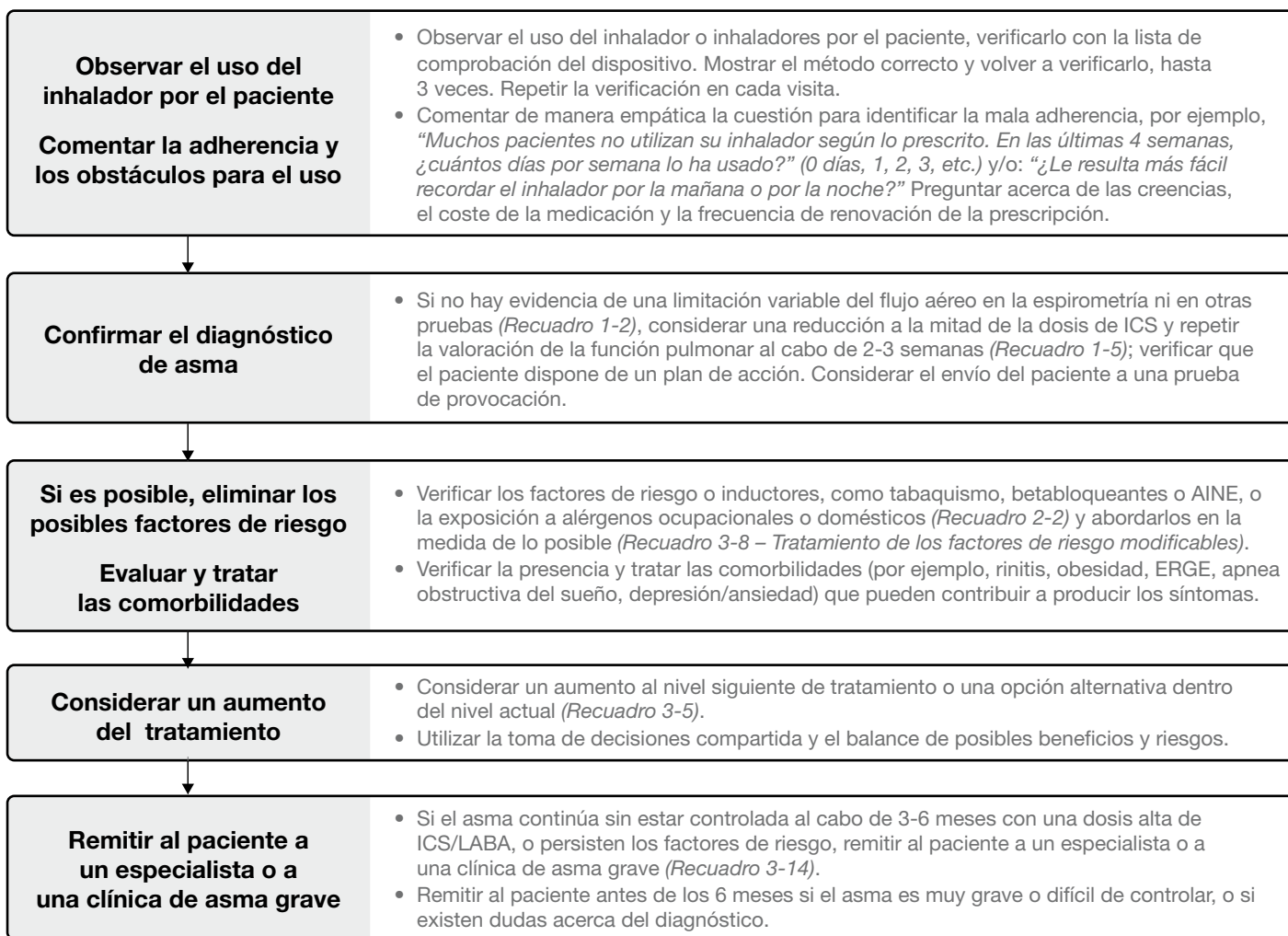
### *Cómo diferenciar asma no controlada de asma grave*

Aunque la mayor parte de pacientes con asma pueden alcanzar un buen control de los síntomas y unas exacerbaciones mínimas con un tratamiento de control regular, algunos de ellos no alcanzan uno de estos dos objetivos o ninguno de ellos ni siquiera con un tratamiento máximo.<sup>95</sup> En algunos pacientes esto se debe a un asma grave realmente refractaria, pero en muchos otros es consecuencia de comorbilidades, exposiciones ambientales persistentes o factores psicosociales.

Es importante diferenciar el asma grave del asma no controlada, puesto que esta última es una causa mucho más frecuente de síntomas persistentes y exacerbaciones, y puede mejorar con mayor facilidad. En el Recuadro 2-4 se indican los pasos iniciales que deben seguirse para identificar las causas frecuentes de asma no controlada. Los problemas más frecuentes que es preciso descartar antes de poder establecer un diagnóstico de asma grave son los siguientes:

- Mala técnica de uso del inhalador (hasta un 80% de los pacientes no ingresados)<sup>71</sup> (Recuadro 3-11, p42)
- Mala adherencia a la medicación<sup>112</sup> (Recuadro 3-12, p44)
- Diagnóstico incorrecto de asma, con unos síntomas debidos a otros trastornos alternativos como disfunción de vías aéreas altas, insuficiencia cardiaca o mala forma física (Recuadro 1-3, p8)
- Comorbilidades y trastornos aparecidos como complicación, como rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, obesidad y apnea obstructiva del sueño (Capítulo 3, Parte D, p47)
- Exposición continuada a sustancias sensibilizantes o irritantes en el entorno doméstico o familiar.

**Recuadro 2-4. Estudio diagnóstico de un paciente con un mal control de los síntomas y/o exacerbaciones a pesar del tratamiento**



ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, ICS: corticosteroide inhalado; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Para la eficiencia clínica, este diagrama de flujo empieza con las razones más frecuentes de la presencia de un asma no controlada (es decir, técnica de uso del inhalador incorrecta y mala adherencia), puesto que pueden identificarse (y a menudo resolverse) en la práctica clínica, sin necesidad de utilizar recursos especiales. Si los síntomas y/o la función pulmonar mejoran cuando se abordan las cuestiones relativas a la técnica de uso del inhalador o la adherencia, ello puede aportar una confirmación del diagnóstico de asma. Sin embargo, los diversos pasos pueden realizarse en un orden diferente según cuáles sean el contexto clínico y los recursos disponibles.

## **Capítulo 3.**

# **Tratamiento del asma para controlar los síntomas y minimizar el riesgo**

Este capítulo está dividido en cuatro partes:

- Parte A. Principios generales del manejo del asma
- Parte B. Medicaciones y estrategias para el control de los síntomas asmáticos y la reducción del riesgo
  - Medicaciones
  - Tratamiento de factores de riesgo modificables
  - Tratamientos y estrategias no farmacológicos
- Parte C. Educación sanitaria para el automanejo guiado del asma y el aprendizaje de competencias
  - Información, competencia en el uso del inhalador, adherencia, plan de acción escrito para el asma, autovigilancia, revisión regular
- Parte D. Manejo del asma con comorbilidades y en poblaciones especiales

El manejo del agravamiento y del asma aguda se describe en el Capítulo 4 (p57).

## PARTE A. PRINCIPIOS GENERALES DEL MANEJO DEL ASMA

### PUNTOS CLAVE

- Los objetivos a largo plazo del manejo del asma son alcanzar un buen control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones, limitación fija del flujo aéreo y efectos secundarios del tratamiento. Deben identificarse también los objetivos del propio paciente por lo que respecta al asma y su tratamiento.
- El manejo efectivo del asma requiere una colaboración entre la persona que sufre el asma (o los padres/cuidadores) y los prestadores de la asistencia sanitaria.
- La enseñanza de competencias comunicativas a los profesionales de la salud puede conducir a un aumento de la satisfacción de los pacientes, mejores resultados de salud y una reducción del uso de recursos de asistencia sanitaria.
- Debe tenerse en cuenta la “competencia en salud” del paciente, es decir, la capacidad del paciente de obtener, procesar y comprender una información de salud básica para poder tomar decisiones apropiadas.
- Un manejo basado en el control significa que el tratamiento se ajusta mediante un ciclo continuo de evaluación, tratamiento y examen de la respuesta del paciente, tanto en el control de los síntomas como en el riesgo futuro (de exacerbaciones y efectos secundarios).
- Para las decisiones a nivel poblacional acerca del tratamiento del asma, la “opción preferida” en cada paso constituye el mejor tratamiento para la mayor parte de los pacientes, según lo indicado por los datos medios de grupos en cuanto a eficacia, efectividad y seguridad de los ensayos controlados y aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales, y el coste neto.
- En los pacientes individuales, las decisiones de tratamiento deben tener también en cuenta cualquier característica del paciente o fenotipo que prediga la respuesta probable del paciente al tratamiento, junto con las preferencias del propio paciente y las cuestiones prácticas (técnica de uso del inhalador, adherencia y coste para el paciente).

### OBJETIVOS A LARGO PLAZO EN EL MANEJO DEL ASMA

Los objetivos a largo plazo en el manejo del asma son los siguientes:

- Alcanzar un buen control de los síntomas y mantener los niveles de actividad normales.
- Reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones, limitación fija del flujo aéreo y efectos secundarios.

También es importante averiguar los objetivos que tiene el propio paciente respecto al asma, puesto que pueden diferir de los objetivos médicos convencionales. Los objetivos compartidos en el manejo del asma pueden alcanzarse de varias formas, teniendo en cuenta las diferencias existentes entre los diversos sistemas de asistencia sanitaria, disponibilidad de la medicación y preferencias culturales y personales.

## LA COLABORACIÓN ENTRE PACIENTE Y PROFESIONAL DE LA SALUD

El manejo efectivo del asma requiere el desarrollo de una colaboración entre la persona que sufre el asma (o los padres/cuidadores) y los prestadores de la asistencia sanitaria. Ello debe permitir que el paciente con asma adquiera el conocimiento, la confianza y las competencias necesarias para asumir un papel importante en el manejo del asma. La formación para el auto-manejo reduce la morbilidad del asma tanto en los adultos<sup>113</sup> (evidencia de nivel A) como en los niños<sup>114</sup> (evidencia de nivel A).

Están apareciendo evidencias que indican que un enfoque de asistencia compartida se asocia a una mejora de los resultados clínicos.<sup>115</sup> Debe alentarse a los pacientes a que participen en la toma de decisiones acerca de su tratamiento, y se les debe brindar la oportunidad de expresar sus expectativas y preocupaciones. Esta colaboración debe individualizarse para cada paciente. La voluntad y capacidad de una persona para involucrarse en el automanejo pueden variar en función de factores como el origen étnico, los conocimientos básicos, la comprensión de los conceptos de salud (competencia en salud), los conocimientos básicos de aritmética, las creencias acerca del asma y las medicaciones, el deseo de autonomía y el sistema de asistencia sanitaria.

### Buena comunicación

Una buena comunicación por parte de los profesionales de la salud es esencial como base para la obtención de buenos resultados clínicos<sup>116-118</sup> (evidencia de nivel B). La formación de los profesionales de la salud para mejorar sus competencias comunicativas (Recuadro 3-1) puede conducir a una mayor satisfacción de los pacientes, mejores resultados de salud y una reducción del uso de recursos de asistencia sanitaria<sup>116-118</sup> sin prolongar los tiempos de consulta.<sup>119</sup> También puede potenciar la adherencia del paciente al tratamiento.<sup>119</sup> Enseñar a los pacientes a proporcionar la información de forma clara, buscar información y verificar su comprensión de la información recibida se asocia también a una mejora de la adherencia a las recomendaciones de tratamiento.<sup>119</sup>

### Competencia en salud y asma

Cada vez se reconoce más claramente la repercusión que tiene una baja competencia en salud sobre los resultados de salud, también en el asma.<sup>120,121</sup> La competencia en salud significa mucho más que la capacidad de leer la información: se define como “el grado en el que los individuos tienen la capacidad de obtener, procesar y comprender la información y los servicios de salud básicos para poder tomar decisiones de salud apropiadas”.<sup>120</sup> Una baja competencia en salud se asocia a un conocimiento reducido. En un estudio, el nivel bajo de conocimientos aritméticos en los padres de los niños con asma se asoció a un mayor riesgo de exacerbaciones.<sup>121</sup> La aplicación de las intervenciones apropiadas, teniendo en cuenta las perspectivas culturales y el origen étnico, se han asociado a una mejora de los conocimientos y a mejoras significativas de la técnica de uso del inhalador.<sup>122</sup> En el Recuadro 3-1 se presentan estrategias de comunicación sugeridas para reducir la repercusión de la baja competencia en salud.

### Recuadro 3-1. Estrategias de comunicación para los profesionales de la salud

#### Estrategias clave para facilitar una buena comunicación<sup>117,118</sup>

- Un comportamiento simpático (amabilidad, humor, atención)
- Permitir que el paciente exprese sus objetivos, creencias y preocupaciones
- Empatía, tranquilización y abordaje inmediato de cualquier preocupación
- Dar aliento y alabar los logros
- Proporcionar una información apropiada (personalizada)
- Aportar retroalimentación y revisión

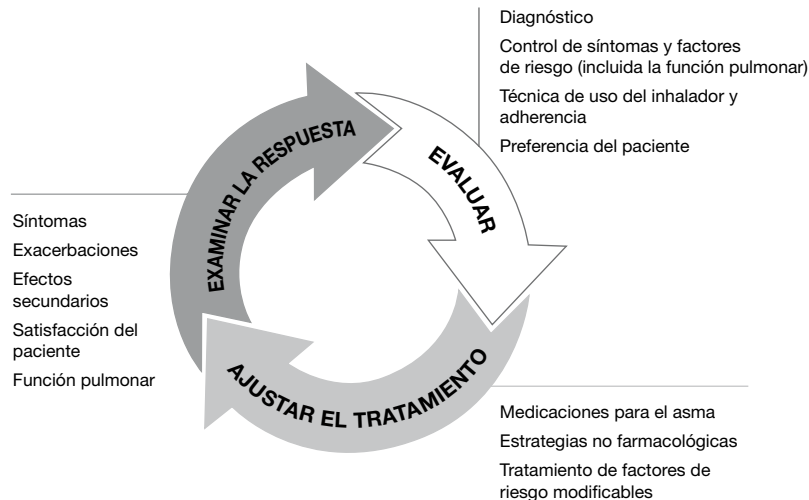
#### Estrategias específicas para reducir las repercusiones de una mala competencia en salud<sup>120</sup>

- Ordenar la información de más a menos importante
- Hablar despacio y utilizar palabras sencillas (evitar el lenguaje médico si es posible)
- Simplificar los conceptos numéricos (por ejemplo, utilizar números en vez de porcentajes)
- Contextualizar las instrucciones de un modo efectivo (utilizar anécdotas ilustrativas, dibujos, imágenes, tablas o gráficos)
- Confirmar la comprensión con el empleo del método de “enseñanza inversa” (pedir al paciente que repita las instrucciones)
- Pedir a una segunda persona (por ejemplo, una enfermera o un familiar) que repita los mensajes principales
- Prestar atención a la comunicación no verbal por parte del paciente (por ejemplo, mal contacto visual)
- Hacer que los pacientes se sientan cómodos al hacer preguntas

## MANEJO DEL ASMA BASADO EN EL CONTROL

En el manejo del asma basado en el control, el tratamiento farmacológico y no farmacológico se ajusta mediante un ciclo continuo de evaluación, tratamiento y examen (Recuadro 3-2). Se ha demostrado que los resultados clínicos obtenidos en el asma mejoran después de la introducción de las guías basadas en el control<sup>123,124</sup> o de instrumentos prácticos para la implementación de estrategias de manejo basadas en el control.<sup>115,125</sup> El concepto de manejo basado en el control está respaldado también por el diseño de la mayor parte de ensayos controlados y aleatorizados de la medicación, en los que los pacientes son identificados para un cambio del tratamiento del asma en función de sus características de mal control de los síntomas con o sin otros factores de riesgo, como la baja función pulmonar o los antecedentes de exacerbaciones.

Recuadro 3-2. Manejo del asma basado en el ciclo de control



En muchos pacientes de atención primaria, el control de los síntomas constituye una buena guía de la reducción del riesgo de exacerbaciones.<sup>126</sup> Cuando se introdujeron los corticosteroides inhalados (ICS) en el manejo del asma, se observó una mejora notable del control de los síntomas y la función pulmonar, y una disminución de las exacerbaciones y de la mortalidad relacionada con el asma. Sin embargo, con otros tratamientos del asma (incluidos los ICS/agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA)<sup>127,128</sup>) o con pautas de tratamiento diferentes (como ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático<sup>129</sup>), y en pacientes con asma grave, puede haber una discrepancia entre las respuestas para el control de los síntomas y las exacerbaciones. Además, algunos pacientes continúan presentando exacerbaciones a pesar de los síntomas bien controlados, y en los pacientes con síntomas persistentes, los efectos secundarios pueden ser un problema si se continúan aumentando las dosis de ICS. En consecuencia, en el manejo basado en el control, es preciso tener en cuenta *ambos* dominios, el de control del asma (control de los síntomas y riesgo futuro – véase el Recuadro 2-2, p17) al elegir el tratamiento del asma y examinar la respuesta obtenida.<sup>14,48</sup>

### Estrategias alternativas para el ajuste del tratamiento del asma

Se han evaluado algunas estrategias alternativas, principalmente en el asma grave o difícil de tratar.

- *Tratamiento guiado por el esputo*: este enfoque, en comparación con el tratamiento basado en las guías, se asocia a una reducción del riesgo de exacerbaciones y unos niveles similares de control de los síntomas y de la función pulmonar.<sup>130</sup> Sin embargo, tan solo un número limitado de centros tienen acceso de manera habitual a un análisis de esputo inducido, y los beneficios de este método se han observado principalmente en pacientes que requieren una asistencia de nivel secundario.<sup>126</sup>
- *Fracción de concentración de óxido nítrico exhalado (FENO)*: en general, no se ha observado que el tratamiento guiado por la FENO sea efectivo.<sup>130</sup> En varios de estos estudios, ha habido problemas en el diseño de la intervención y/o los algoritmos de control, que hacen que las comparaciones y las conclusiones resulten difíciles.<sup>131</sup>

En la actualidad, ninguno de los dos métodos de tratamiento, guiado por el esputo o guiado por la FENO, se recomienda para la población asmática general. El tratamiento guiado por el esputo se recomienda en los pacientes con asma moderada o grave que son tratados en centros con experiencia en esta técnica (Recuadro 3-14, p55)<sup>110</sup> (nivel de evidencia A).

## Elección entre diversas opciones de tratamiento del asma

En cada paso del tratamiento en el manejo del asma, existen diversas opciones de medicación que, aunque no tienen una eficacia idéntica, pueden constituir alternativas para el control del asma. Se aplican consideraciones diferentes a las recomendaciones o elecciones para poblaciones generales en comparación con las de los pacientes individuales (Recuadro 3-3), como sigue:

- *Elección de medicación a nivel poblacional*, por ejemplo para formularios nacionales u organizaciones de asistencia gestionada. Tienen como objetivo elegir la mejor opción para la mayor parte de los pacientes de la población. Para cada paso del tratamiento, se recomienda una medicación de control “preferida” que proporciona la mejor relación beneficio-riesgo (incluido el coste) tanto para el control de los síntomas como para la reducción del riesgo. La elección del tratamiento de control preferido se basa en los datos de media de grupo obtenidos en los estudios de eficacia (estudios altamente controlados en poblaciones bien caracterizadas) y los estudios de efectividad (basados en estudios controlados de forma pragmática o estudios de poblaciones más amplias, o en datos observacionales sólidos),<sup>132</sup> así como en los datos de seguridad y el coste.
- *Elección de la medicación a nivel del paciente*: las elecciones realizadas a este nivel tienen en cuenta también cualquier característica del paciente o fenotipo que pueda predecir una diferencia clínicamente importante de su respuesta en comparación con otros pacientes, así como las preferencias del paciente y cuestiones prácticas (coste, capacidad de utilizar la medicación y adherencia).

El grado en el que puede individualizarse el tratamiento del asma en función de las características de los pacientes o sus fenotipos depende del sistema de salud, el contexto clínico, la posible magnitud de la diferencia en los resultados, el coste y los recursos disponibles. En la actualidad, la mayor parte de la actividad de investigación acerca de los tratamientos individualizados se centra en el asma grave.<sup>133,134</sup>

### Recuadro 3-3. Decisiones sobre el tratamiento del asma a nivel poblacional o a nivel del paciente individual

#### Elección de entre diversas opciones de tratamiento a nivel poblacional

(por ejemplo, formularios nacionales, organizaciones de mantenimiento de la salud, guías nacionales)

La medicación “preferida” en cada paso es el mejor tratamiento para la mayor parte de los pacientes, en función de:

- Eficacia
  - Efectividad
  - Seguridad
  - Disponibilidad y coste a nivel poblacional
- Basado en los datos de media de grupo correspondientes a los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar (obtenidos en ensayos controlados y aleatorizados, estudios pragmáticos y datos observacionales)

#### Elección de entre diversas opciones de tratamiento de control para pacientes individuales

Utilizar una toma de decisiones compartida con el paciente/padre/cuidador para comentar lo siguiente:

1. *Tratamiento preferido* (igual que antes) para el control de los síntomas y la reducción del riesgo
2. *Características o fenotipo de los pacientes*
  - ¿Tiene el paciente alguna característica que prediga diferencias en el riesgo futuro o en la respuesta al tratamiento en comparación con otros pacientes (por ejemplo fumadores; antecedentes de exacerbaciones, eosinofilia en sangre)?
  - ¿Hay algún factor de riesgo modificable o alguna comorbilidad que pueda influir en los resultados?
3. *Preferencia del paciente*
  - ¿Cuáles son los objetivos, creencias y preocupaciones del paciente acerca del asma y las medicaciones?
4. *Cuestiones prácticas*
  - Técnica de uso del inhalador – ¿es el paciente capaz de utilizar correctamente el inhalador después de haber recibido la formación?
  - Adherencia – ¿con qué frecuencia es probable que el paciente tome la medicación?
  - Coste para el paciente – ¿puede pagar el paciente la medicación?

Figura proporcionada por Helen Reddel

## PARTE B. MEDICACIONES Y ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS ASMÁTICOS Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO

### PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, el tratamiento de Paso 1 consiste en el empleo según las necesidades de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) solo. Sin embargo, se observa una inflamación de las vías aéreas incluso en pacientes con síntomas asmáticos infrecuentes o de inicio reciente, y hay una sorprendente falta de estudios sobre el uso de corticosteroides inhalados (ICS) en tales poblaciones.
- El tratamiento con dosis diarias bajas regulares e ICS es muy eficaz para reducir los síntomas asmáticos y el riesgo de exacerbaciones relacionadas con el asma, hospitalizaciones y muerte.
- En los pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del empleo de ICS en dosis bajas, debe considerarse un aumento del tratamiento, pero primero se verificará si se dan algunos problemas frecuentes como los de la técnica de uso del inhalador, adherencia, exposición persistente a alérgenos y comorbilidades.
  - En los adultos y adolescentes, el aumento de tratamiento preferido es una combinación de ICS/agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA).
  - En los adultos y adolescentes con exacerbaciones a pesar del empleo de otros tratamientos, el riesgo de exacerbaciones se reduce con la combinación de dosis bajas de ICS/formoterol (con beclometasona o budesónida) como tratamiento de mantenimiento y sintomático, en comparación con el tratamiento de control de mantenimiento más SABA según las necesidades.
  - En los niños de 6–11 años, se prefiere el aumento de la dosis de ICS a la combinación ICS/LABA.
- Considerar la posibilidad de reducir el tratamiento una vez alcanzado un buen control del asma y haberlo mantenido durante unos 3 meses, con objeto de encontrar el tratamiento mínimo que controla en el paciente tanto los síntomas como las exacerbaciones.
  - Proporcionar al paciente un plan de acción escrito para el asma, realizar una supervisión estricta y programar una visita de seguimiento.
  - No retirar por completo los ICS a menos que sea necesario de manera transitoria para confirmar el diagnóstico de asma.
- En todos los pacientes con asma:
  - Proporcionar una formación respecto a la forma de uso del inhalador: esto es esencial para que las medicaciones sean eficaces, pero la técnica es con frecuencia incorrecta.
  - Fomentar la adherencia a la medicación de control, a pesar de que los síntomas sean infrecuentes.
  - Proporcionar una formación respecto al automanejo del asma (autovigilancia de los síntomas y/o el PEF, plan de acción escrito para el asma y revisión médica regular) con objeto de controlar los síntomas y reducir al mínimo el riesgo de exacerbaciones y la necesidad de uso de recursos de asistencia sanitaria.
- En los pacientes con uno o varios factores de riesgo para exacerbaciones:
  - Prescribir una medicación con contenido de ICS para uso diario regular, proporcionar un plan de acción escrito para el asma, y disponer una revisión con mayor frecuencia que en los pacientes de bajo riesgo.
  - Identificar y abordar los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, baja función pulmonar).
  - Considerar estrategias e intervenciones no farmacológicas para facilitar el control de los síntomas y la reducción del riesgo (por ejemplo, recomendaciones para dejar de fumar, ejercicios respiratorios, algunas estrategias de evitación).



## MEDICACIONES PARA EL ASMA

### Categorías de medicaciones para el asma

En comparación con las medicaciones utilizadas para otras enfermedades crónicas, la mayor parte de los fármacos utilizados en el tratamiento del asma tienen unos índices terapéuticos muy favorables (Apéndice Capítulo 5). Las opciones farmacológicas para el tratamiento a largo plazo del asma corresponden a las tres categorías principales siguientes.

- *Medicaciones de control*: se emplean para el tratamiento de mantenimiento regular. Reducen la inflamación de las vías aéreas, controlan los síntomas y reducen los riesgos futuros, como los de exacerbaciones y disminución de la función pulmonar.
- *Medicaciones sintomáticas (de rescate)*: se proporcionan a todos los pacientes para un uso según las necesidades para aliviar los síntomas irruptivos, incluidos los del agravamiento del asma o las exacerbaciones. Se recomiendan también para la prevención a corto plazo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Reducir, y a poder ser, eliminar la necesidad de un tratamiento sintomático constituye un objetivo importante en el manejo del asma, y es una medida del éxito del tratamiento de esta enfermedad.
- *Tratamientos adicionales para los pacientes con asma grave* (Recuadro 3-14, p55): puede contemplarse su empleo cuando los pacientes presentan síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar de un tratamiento optimizado con dosis altas de las medicaciones de control (generalmente dosis altas de ICS y un LABA) y un tratamiento de los factores de riesgo modificables (véase el Recuadro 3-8, p38).

### Tratamiento de control inicial

Para obtener los mejores resultados posibles, el tratamiento de control diario regular debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico de asma, puesto que la evidencia existente sugiere que:

- Un inicio temprano de un tratamiento con dosis bajas de ICS en los pacientes con asma conduce a una mejoría de la función pulmonar superior a la obtenida si los síntomas han estado presentes durante más de 2–4 años.<sup>135,136</sup> Un estudio ha puesto de manifiesto que, tras este periodo de tiempo, fueron necesarias dosis de ICS superiores, y se alcanzó una función pulmonar inferior.<sup>137</sup>
- Los pacientes que no reciben tratamiento con ICS y sufren una exacerbación grave presentan una disminución de la función pulmonar a largo plazo superior a la de los pacientes que han iniciado ya un tratamiento con ICS.<sup>83</sup>
- En los pacientes con asma ocupacional, la eliminación temprana de la exposición al agente sensibilizante y el tratamiento precoz aumentan la probabilidad de recuperación.<sup>28</sup>

Las opciones recomendadas para el tratamiento de control inicial en adultos y adolescentes, basadas en la evidencia (cuando se dispone de ella) y en el consenso, se indican en el Recuadro 3-4. Debe examinarse la respuesta del paciente, y se reducirá escalonadamente el tratamiento una vez alcanzado un buen control. Las recomendaciones para un abordaje escalonado del tratamiento continuado se presentan en el Recuadro 3-5 (p31).

### Abordaje escalonado para el ajuste del tratamiento del asma en adultos, adolescentes y niños de 6–11 años

Una vez iniciado el tratamiento del asma (Recuadro 3-4), las decisiones terapéuticas que se toman de manera continuada se basan en un ciclo de evaluación, ajuste del tratamiento y examen de la respuesta. La medicación de control se ajusta al alza o a la baja siguiendo un método escalonado (Recuadro 3-5) para alcanzar un buen control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones, limitación fija del flujo aéreo y efectos secundarios de la medicación. Una vez se ha mantenido un buen control del asma durante 2–3 meses, puede reducirse escalonadamente el tratamiento para identificar el tratamiento mínimo efectivo del paciente (Recuadro 3-7, p37).

Si un paciente presenta síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del uso de 2-3 meses de tratamiento de control, deben evaluarse y corregirse los problemas frecuentes *antes de contemplar aumento alguno del nivel de tratamiento*:

- Técnica de uso del inhalador incorrecta
- Mala adherencia
- Exposición persistente en el hogar/trabajo a agentes como alérgenos, humo de tabaco, contaminación del aire en interiores o en el exterior, o medicaciones como betabloqueantes o (en algunos pacientes) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Comorbilidades que puedan contribuir a producir los síntomas respiratorios y la mala calidad de vida
- Diagnóstico incorrecto

**Recuadro 3-4. Opciones recomendadas para el tratamiento de control inicial en adultos y adolescentes**

Síntomas de presentación	Tratamiento de control inicial preferido
Síntomas asmáticos o necesidad de SABA menos de dos veces al mes; ausencia de despertares debidos al asma en el último mes; y ausencia de factores de riesgo para las exacerbaciones (Recuadro 2-2B, p17), incluida la ausencia de exacerbaciones en el último año	Ningún tratamiento de control (nivel de evidencia D)*
Síntomas asmáticos infrecuentes, pero el paciente tiene uno o varios factores de riesgo para las exacerbaciones (Recuadro 2-2B); por ejemplo, baja función pulmonar, o exacerbación que ha requerido el uso de OCS en el último año, o ha estado ingresado en algún momento en cuidados intensivos por asma	Dosis baja de ICS** (nivel de evidencia D)*
Síntomas asmáticos o necesidad de SABA entre dos veces al mes y dos veces por semana, o despertar nocturno debido al asma en una o varias ocasiones al mes	Dosis baja de ICS** (nivel de evidencia B)
Síntomas asmáticos o necesidad de SABA más de dos veces por semana	Dosis baja de ICS** (nivel de evidencia A) Otras opciones menos eficaces son los LTRA o teofilina
Síntomas asmáticos molestos la mayor parte de los días; o despertares debidos al asma una vez por semana o con mayor frecuencia, especialmente si existe algún factor de riesgo (Recuadro 2-2B)	Dosis media/alta de ICS† (nivel de evidencia A), o Dosis baja de ICS/LABA †# (nivel de evidencia A)
Forma de presentación inicial del asma consistente en un asma no controlada grave, o con una exacerbación aguda	Tanda corta de corticosteroides orales Y Iniciar un tratamiento de control regular; las opciones son <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis alta de ICS (nivel de evidencia A), o</li> <li>• Dosis moderada de ICS/LABA# (nivel de evidencia D)</li> </ul>
<b>Antes de iniciar un tratamiento de control inicial</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registrar la evidencia que respalda el diagnóstico de asma, si es posible</li> <li>• Registrar el nivel de control de los síntomas y los factores de riesgo del paciente, incluida la función pulmonar (Recuadro 2-2, p17)</li> <li>• Considerar los factores que influyen en la elección del tratamiento (Recuadro 3-3, p27)</li> <li>• Asegurarse de que el paciente sea capaz de utilizar correctamente el inhalador</li> <li>• Programar una visita de seguimiento</li> </ul>	
<b>Después de iniciar un tratamiento de control inicial</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinar la respuesta del paciente (Recuadro 2-2) después de 2–3 meses, o antes en función de la urgencia clínica</li> <li>• Consultar en el Recuadro 3-5 las recomendaciones para el tratamiento continuado y otras cuestiones clave del manejo</li> <li>• Reducir escalonadamente el tratamiento una vez se ha mantenido un buen control durante 3 meses (Recuadro 3-7, p37)</li> </ul>	

ICS: corticosteroides inhalados; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; LTRA: antagonista de receptores de leucotrieno; OCS: corticosteroides orales; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

Esta tabla está basada en la evidencia aportada por los estudios disponibles y en el consenso, incluidas las consideraciones de coste.

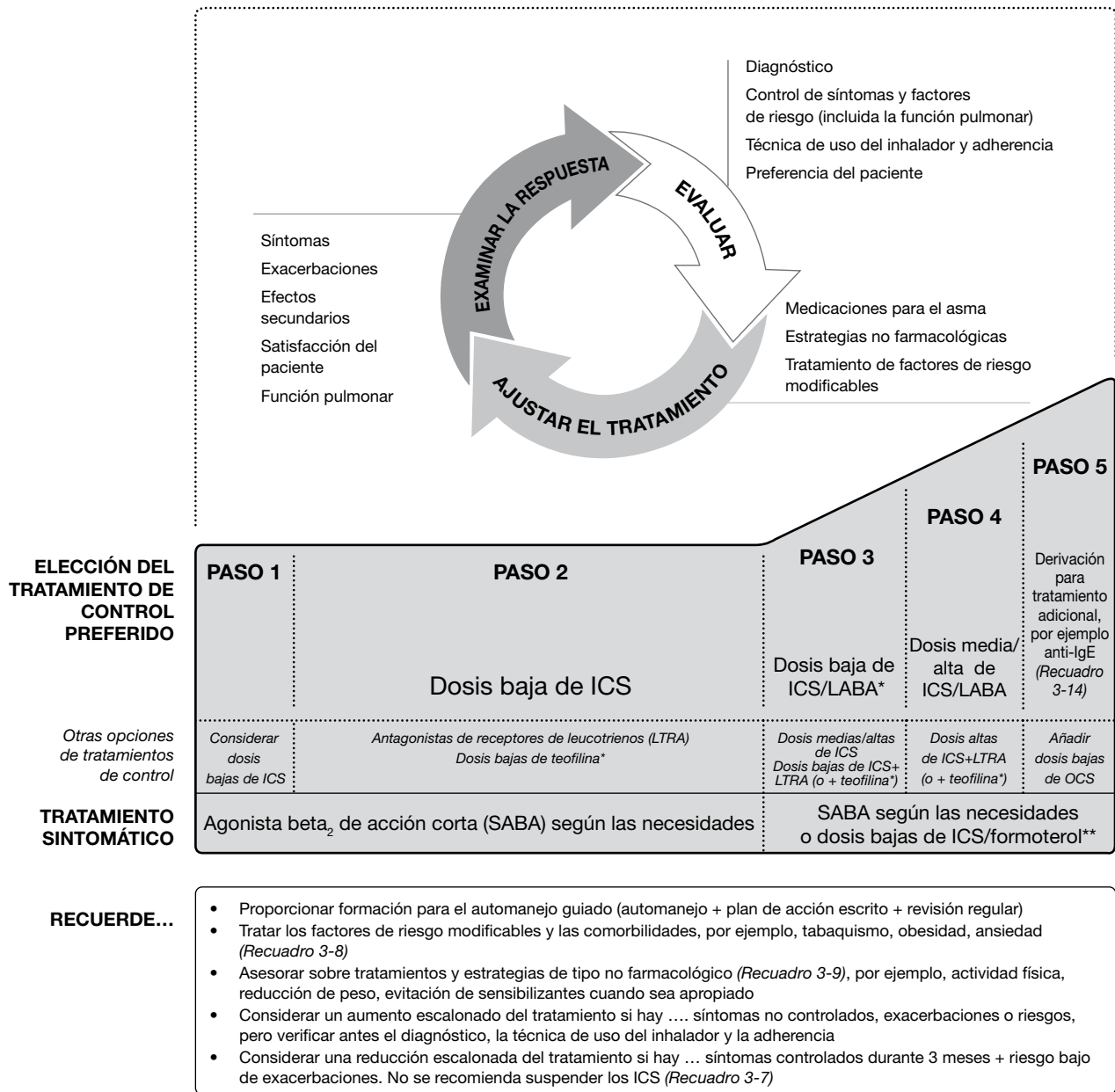
\* Estas recomendaciones reflejan la evidencia indicativa de una inflamación crónica de las vías aéreas en el asma, a pesar de que los síntomas sean infrecuentes, el efecto beneficioso conocido de los ICS en dosis bajas para reducir las exacerbaciones graves en poblaciones asmáticas amplias, y la falta de estudios grandes que hayan comparado el efecto sobre las exacerbaciones de los ICS y el de los SABA solos utilizados según las necesidades, en esas poblaciones.

\*\*Corresponde al inicio en el Paso 2 del Recuadro 3-5.

† Corresponde al inicio en el Paso 3 del Recuadro 3-5.

# No recomendado para el tratamiento inicial en niños de 6–11 años.

### Recuadro 3-5. Abordaje escalonado para controlar los síntomas y minimizar el riesgo futuro



ICS: corticosteroides inhalados; LABA: agonista beta2 de acción prolongada; OCS: corticosteroides orales; anti-IgE: tratamiento anti-inmunoglobulina E.

Véanse en el Recuadro 3-6 las dosis bajas, medias y altas de ICS para adultos, adolescentes y niños de 6-11 años.

\*En los niños de 6-11 años, no se recomienda el uso de teofilina, y el tratamiento de Paso 3 preferido son las dosis medias de ICS.

\*\*Las dosis bajas de ICS/formoterol son la medicación sintomática para los pacientes a los que se prescriben dosis bajas de budesónida/formoterol o dosis bajas de beclometasona/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático.

Véase en el Capítulo 3 Parte C el manejo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

**Recuadro 3-6. Dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados**

<b>Adultos y adolescentes (12 años o más)</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>Dosis diaria (mcg)</b>		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesónida (DPI)	200–400*	>400–800	>800
Ciclesonida (HFA)	80–160	>160–320	>320
Propionato de fluticasona (DPI)	100–250	>250–500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100–250	>250–500	>500
Furoato de mometasona	110–220	>220–440	>440
Acetónido de triamcinolona	400–1000	>1000–2000	>2000
<b>Niños de 6–11 años (para los niños de 5 años o menos, véase el Recuadro 6-6, p96)</b>			
Dipropionato de beclometasona (CFC)*	100–200	>200–400	>400
Dipropionato de beclometasona (HFA)	50–100	>100–200	>200
Budesónida (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesónida (solución para inhalación por nebulizador)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonida	80	>80–160	>160
Propionato de fluticasona (DPI)	100–200	>200–400	>400
Propionato de fluticasona (HFA)	100–200	>200–500	>500
Furoato de mometasona	110	≥220–<440	≥440
Acetónido de triamcinolona	400–800	>800–1200	>1200

CFC: propelente de clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: propelente de hidrofluoroalcano.

\*Se incluye dipropionato de beclometasona CFC para la comparación con la literatura más antigua.

El Recuadro 3-6 no es una tabla de equivalencia, sino una comparabilidad clínica estimada. Las categorías de dosis “baja”, “media” o “alta” se basan en la información publicada y en los estudios disponibles, incluidas las comparaciones directas, cuando las hay. Las dosis pueden ser específicas de cada país según los requisitos establecidos en la información de prescripción. La mayor parte del efecto beneficioso clínico aportado por los ICS se observa a dosis bajas, y rara vez se dispone de una evidencia clara que indique una relación dosis-respuesta dentro de los rangos de dosis evaluados con fines de registro de los medicamentos. Las dosis “altas” son arbitrarias, pero para la mayoría de los ICS son las que, con un uso prolongado, se asocian a un aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos.

En el caso de los nuevos preparados, debe examinarse cuidadosamente la información proporcionada por el fabricante; distintos productos que contengan la misma molécula pueden no ser clínicamente equivalentes. Para un comentario más detallado, véase Raissy y cols.<sup>86</sup>

En la práctica clínica, la elección de la medicación, el dispositivo y la dosis debe basarse en la evaluación del control de los síntomas, los factores de riesgo, la preferencia del paciente y las cuestiones prácticas (coste, capacidad de uso del dispositivo y adherencia) (Recuadro 3-3, p27). Es importante supervisar la respuesta al tratamiento y cualquier efecto secundario que se produzca, y ajustar las dosis en consecuencia (Recuadro 3-5, p31). Una vez se ha mantenido un buen control de los síntomas durante 3 meses, debe realizarse un ajuste cuidadoso de la dosis de ICS para utilizar la dosis mínima que, tomada regularmente, mantenga un buen control de los síntomas y reduzca al mínimo el riesgo de exacerbación, al tiempo que reduzca el potencial de efectos secundarios (Recuadro 3-7). Los pacientes en los que se está considerando la posible conveniencia del uso de una dosis diaria alta de ICS (excepto si es para periodos cortos) deben ser remitidos a una evaluación y asesoramiento expertos, si ello es posible (Recuadro 3-14, p55).

Se presenta una información más detallada acerca de las medicaciones para el asma en el Apéndice Capítulo 5 (adultos: Parte A; niños de 6–11 años: Parte B).

## **PASO 1: Inhalador de medicación sintomática según las necesidades**

### *Opción preferida: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) inhalado según las necesidades*

Los SABA son muy eficaces para el alivio rápido de los síntomas asmáticos<sup>138</sup> (nivel de evidencia A). Sin embargo, la evidencia existente sobre la seguridad de un tratamiento del asma con un SABA solo es insuficiente, por lo que esta opción debe reservarse para los pacientes con síntomas diurnos ocasionales (por ejemplo, menos de dos veces al mes) de corta duración (unas pocas horas), y sin despertares nocturnos y con una función pulmonar normal. Los síntomas más frecuentes o la presencia de cualquier factor de riesgo para la exacerbación como un FEV<sub>1</sub> <80% del mejor valor personal o del valor predicho o bien una exacerbación en los 12 meses previos, indican que es necesario un tratamiento de control regular<sup>139-141</sup> (nivel de evidencia B).

### *Otras opciones*

Debe considerarse la posibilidad de un uso regular de dosis bajas de ICS, además de los SABA según las necesidades, en los pacientes con riesgo de exacerbaciones<sup>139,141</sup> (nivel de evidencia B).

### *Otras opciones no recomendadas para el uso ordinario*

En los adultos, el tratamiento inhalatorio con fármacos anticolinérgicos como ipratropio, el tratamiento oral con SABA o teofilina de acción corta son posibles alternativas a los SABA para el alivio de los síntomas asmáticos; sin embargo, estos tratamientos tienen un inicio de acción más lento que el de los SABA inhalados (nivel de evidencia A), y el tratamiento oral con SABA y teofilina comporta un riesgo superior de efectos secundarios.

El LABA de inicio rápido formoterol es igual de eficaz que los SABA como medicación a demanda en los adultos y los niños,<sup>142</sup> pero se desaconseja claramente el uso regular o frecuente de LABA sin ICS, debido al riesgo de exacerbaciones (nivel de evidencia A).

## **PASO 2: Medicación de control en dosis bajas más medicación sintomática según las necesidades**

### *Opción preferida: ICS en dosis baja regular más SABA según las necesidades*

El tratamiento con ICS en dosis bajas reduce los síntomas asmáticos, aumenta la función pulmonar, mejora la calidad de vida, y reduce el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con el asma o muerte<sup>139,141,143,144</sup> (nivel de evidencia A). En el Recuadro 3-6 se indican las dosis que se consideran bajas, medias y altas de los diferentes productos de ICS.

### *Otras opciones*

Los antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA) son menos eficaces que los ICS<sup>145</sup> (nivel de evidencia A). Pueden ser apropiados para el tratamiento de control inicial en algunos pacientes que no pueden o no desean utilizar ICS; en los pacientes que presentan efectos secundarios intolerables de los ICS; o en los pacientes con rinitis alérgica concomitante<sup>146,147</sup> (nivel de evidencia B).

En los pacientes adultos o adolescentes que no han utilizado anteriormente un tratamiento de control, la combinación de dosis bajas de ICS/LABA como medicación de control de mantenimiento inicial reduce los síntomas y mejora la función pulmonar en comparación con el uso de ICS solos en dosis baja. Sin embargo, es más caro y no reduce el riesgo de exacerbaciones en comparación con los ICS solos<sup>148</sup> (nivel de evidencia A).

En los pacientes con un asma puramente alérgica estacional, por ejemplo por el polen de abedul, y sin síntomas asmáticos de intervalo, los ICS deben iniciarse de manera inmediata con el inicio de los síntomas, y deben mantenerse durante cuatro semanas después de finalizada la estación polínica pertinente (nivel de evidencia D).

### *Opciones no recomendadas para el uso ordinario*

La teofilina de liberación sostenida tiene tan solo una eficacia débil en el asma<sup>149-151</sup> (nivel de evidencia B) y los efectos secundarios son frecuentes, y pueden poner en peligro la vida del paciente con las dosis más altas.<sup>152</sup> Las cromonas (nedocromilo sódico y cromoglicato sódico) tienen un perfil de seguridad favorable, pero una eficacia baja<sup>153,154</sup> (nivel de evidencia A), y los inhaladores de estos productos requieren un lavado diario laborioso para evitar que se obstruyan.

### **PASO 3: Uno o dos tratamientos de control más medicación sintomática según las necesidades**

*Opción preferida (adultos/adolescentes): una combinación de dosis baja de ICS/LABA como tratamiento de mantenimiento más uso según las necesidades de SABA O BIEN una combinación de dosis baja de ICS/formoterol (budesónida o beclometasona) utilizada tanto para el mantenimiento como para el tratamiento sintomático*

*Opción preferida (niños de 6–11 años): dosis moderada de ICS más SABA según las necesidades*

Antes de considerar el aumento de un paso del tratamiento, verificar la posible presencia de problemas frecuentes como una técnica de uso del inhalador incorrecta, una mala adherencia o exposiciones ambientales, y confirmar que los síntomas se deben a asma (Recuadro 2-4, p22).

Las opciones en este paso difieren en función de la edad. En los adultos y adolescentes, hay dos opciones de Paso 3 “preferidas”: una combinación de ICS/LABA como tratamiento de mantenimiento junto con un SABA según las necesidades como tratamiento sintomático, y una combinación de ICS/formoterol utilizada como tratamiento tanto de mantenimiento como sintomático. Los inhaladores con combinaciones de ICS/LABA actualmente aprobados para el asma incluyen los de furoato de fluticasona/vilanterol, propionato de fluticasona/formoterol, propionato de fluticasona/salmeterol, beclometasona/formoterol, budesónida/formoterol y mometasona/formoterol. La pauta de mantenimiento y de tratamiento sintomático puede prescribirse con dosis bajas de beclometasona/formoterol o budesónida/formoterol. La adición de un LABA a la misma dosis del ICS aporta una mejoría adicional de los síntomas y la función pulmonar, con una reducción del riesgo de exacerbaciones<sup>155</sup> (nivel de evidencia A). En los pacientes en riesgo, la pauta de ICS/formoterol de mantenimiento y de tratamiento sintomático reduce significativamente las exacerbaciones y proporciona unos niveles de control del asma similares con dosis de ICS relativamente bajas, en comparación con una dosis fija de ICS/LABA como tratamiento de mantenimiento o una dosis superior de ICS, ambos junto con SABA según las necesidades<sup>156-159</sup> (nivel de evidencia A).

En los niños, la opción preferida consiste en aumentar el ICS hasta una dosis media,<sup>160</sup> y en este grupo de edad, el efecto puede ser similar<sup>161</sup> o más eficaz<sup>149,150</sup> que el de la adición de un LABA.

#### *Otras opciones*

Otra opción en los adultos y adolescentes es la de aumentar el ICS a una dosis media, pero esto es menos eficaz que la adición de un LABA<sup>103,162,163</sup> (nivel de evidencia A). Otras opciones menos eficaces son una dosis baja de ICS junto con o bien un LTRA<sup>164</sup> (nivel de evidencia A) o bien una dosis baja de teofilina de liberación sostenida<sup>165</sup> (nivel de evidencia B).

### **PASO 4: Dos o más tratamientos de control más medicación sintomática según las necesidades**

*Opción preferida (adultos/adolescentes): una combinación de dosis baja de ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático, O BIEN una combinación de dosis media de ICS/LABA más SABA según las necesidades*

*Opción preferida (niños de 6–11 años): remitir al paciente a una evaluación y asesoramiento expertos*

La elección del tratamiento para el Paso 4 depende de la elección realizada antes para el Paso 3. Antes de considerar el aumento de un paso del tratamiento, verificar la posible presencia de problemas frecuentes como una técnica de uso del inhalador incorrecta, una mala adherencia o exposiciones ambientales, y confirmar que los síntomas se deben a asma (Recuadro 2-4, p22).

En los pacientes adultos y adolescentes con  $\geq 1$  exacerbación en el año anterior, la combinación de dosis baja de ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático es más eficaz para reducir las exacerbaciones que la misma dosis de mantenimiento de ICS/LABA o una dosis superior de ICS<sup>159</sup> (nivel de evidencia A). Esta pauta puede prescribirse con una dosis baja de budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol como en el Paso 3; la dosis de mantenimiento puede aumentarse en caso necesario. En los pacientes tratados con dosis baja de mantenimiento de ICS/LABA junto con SABA según las necesidades, en los que el asma no está suficientemente controlada, el tratamiento puede aumentarse a una dosis media de ICS/LABA<sup>128</sup> (nivel de evidencia B); las medicaciones de combinación ICS/LABA son las mismas que las del Paso 3.

En los niños de 6–11 años, si el asma no está bien controlada con dosis moderadas de ICS, la recomendación es remitir al niño a una evaluación y asesoramiento expertos.

#### *Otras opciones*

La combinación de dosis alta de ICS/LABA puede considerarse en los adultos y adolescentes, pero el aumento de la dosis de ICS proporciona generalmente poco efecto beneficioso adicional<sup>95,103,163,166</sup> (nivel de evidencia A), y comporta un aumento del riesgo de efectos secundarios. Se recomienda el uso de una dosis alta tan solo para realizar un ensayo durante 3–6 meses cuando no

puede alcanzarse un buen control del asma con una dosis media de ICS más un LABA y/o un tercer fármaco de control (por ejemplo, un LTRA o teofilina de liberación sostenida,<sup>141,150,167</sup> nivel de evidencia B). La teofilina no debe utilizarse en los niños. Con las dosis medias o altas de budesónida, la eficacia puede mejorarse con la administración cuatro veces al día<sup>168,169</sup> (nivel de evidencia B), pero la adherencia puede ser un problema. Con los demás ICS, la administración dos veces al día es apropiada (nivel de evidencia D). Otras opciones para los adultos y adolescentes que pueden añadirse a la dosis media o alta de ICS pero que son menos eficaces que la adición de un LABA, son los LTRA<sup>167,170-173</sup> (nivel de evidencia A), o las dosis bajas de teofilina de liberación sostenida<sup>150</sup> (nivel de evidencia B).

### **PASO 5: Nivel de asistencia superior y/o tratamiento adicional**

*Opción preferida: remitir al paciente a un estudio especializado y considerar un tratamiento adicional*

Los pacientes que presentan síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar de usar el inhalador con una técnica correcta y tener una buena adherencia al tratamiento del Paso 4 deben ser remitidos a un especialista con un conocimiento experto del manejo del asma grave<sup>110</sup> (nivel de evidencia D)

Las opciones de tratamiento que pueden considerarse en el Paso 5 se describen en el Recuadro 3-14 (p55). Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Tratamiento anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) (omalizumab): se sugiere su uso en pacientes con asma alérgica moderada o grave que no se controla con el tratamiento del Paso 4<sup>174</sup> (nivel de evidencia A).
- Tratamiento guiado por el esputo: en los pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del empleo de un tratamiento con dosis altas de ICS o ICS/LABA, puede ajustarse el tratamiento en función de la eosinofilia (>3%) en el esputo inducido. En el asma grave, esta estrategia conduce a una reducción de las exacerbaciones y/o el empleo de dosis inferiores de ICS<sup>130</sup> (nivel de evidencia A).
- Termoplastia bronquial: puede considerarse su uso en algunos pacientes adultos con asma grave<sup>110</sup> (nivel de evidencia B). La evidencia al respecto es limitada y está restringida a pacientes seleccionados (véase el Apéndice Capítulo 6). No se conocen los efectos a largo plazo.
- Adición de dosis bajas de corticosteroides orales ( $\leq 7,5$  mg/día de equivalente de prednisona): puede ser eficaz en algunos adultos con asma grave<sup>110</sup> (nivel de evidencia D); pero a menudo se asocia a efectos secundarios sustanciales<sup>175</sup> (nivel de evidencia B). Solamente debe considerarse su uso en adultos con un mal control de los síntomas y/o exacerbaciones frecuentes a pesar del uso del inhalador con una técnica correcta y una buena adherencia al tratamiento del Paso 4, y tras haber descartado otros factores contribuyentes. Se debe asesorar a los pacientes respecto a los posibles efectos secundarios (nivel de evidencia D). Debe realizarse una evaluación y una vigilancia del riesgo de osteoporosis inducida por corticosteroides, y a los pacientes en los que se prevé un tratamiento durante  $\geq 3$  meses se les debe proporcionar un consejo respecto a estilo de vida relevante y se les debe prescribir tratamiento para la prevención de la osteoporosis (cuando ello sea apropiado).<sup>176</sup>

## **EXAMEN DE LA RESPUESTA Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO**

### **¿Con qué frecuencia debe revisarse la situación del asma?**

Los pacientes con asma deben ser examinados de manera regular para el seguimiento del control de los síntomas, los factores de riesgo y la aparición de exacerbaciones, así como para documentar la respuesta a cualquier cambio del tratamiento. Con la mayor parte de las medicaciones de control, la mejoría se inicia en el plazo de unos días tras el inicio del tratamiento, pero el efecto beneficioso pleno puede no ser evidente hasta después de 3-4 meses.<sup>177</sup> En los pacientes con una enfermedad grave e infratratada de manera crónica, puede ser necesario un periodo de tiempo superior.<sup>178</sup>

Debe alentarse a todos los profesionales de la salud a que evalúen el control del asma, la adherencia al tratamiento y la técnica de uso del inhalador en cada visita, y no solo cuando el paciente acude por primera vez por el asma.<sup>179</sup> La frecuencia de las visitas dependerá del nivel de control inicial del paciente, de su respuesta al tratamiento, y de su nivel de involucración en el automanejo. A poder ser, los pacientes deben ser examinados 1-3 meses después de iniciado el tratamiento, y luego cada 3-12 meses. Después de una exacerbación, debe programarse una visita de revisión en el plazo de 1 semana<sup>180</sup> (nivel de evidencia D).

### **Aumento escalonado del tratamiento del asma**

El asma es un trastorno variable, y pueden ser necesarios ajustes periódicos del tratamiento por parte del clínico y/o del paciente.<sup>181</sup>

- *Aumento sostenido (durante al menos 2–3 meses)*: algunos pacientes pueden no responder de manera suficiente al tratamiento inicial. Puede recomendarse un aumento al paso siguiente del tratamiento (Recuadro 3-5, p31) si se confirma que los síntomas se deben al asma; la técnica de uso del inhalador y la adherencia son satisfactorias; y se han abordado los factores de riesgo modificables como el tabaquismo (Recuadro 3-8, p38). Todo aumento del nivel de tratamiento debe considerarse un ensayo terapéutico, y deberá examinarse la respuesta al cabo de 2-3 meses. Si no hay respuesta, el tratamiento debe reducirse al nivel previo, y se considerarán otras opciones de tratamiento alternativas o la derivación del paciente.
- *Aumento de corta duración (durante 1–2 semanas)*: puede ser necesario un aumento ocasional de corta duración de la dosis de ICS de mantenimiento durante 1–2 semanas; por ejemplo, durante las infecciones virales o ante la exposición a un alérgeno estacional. Este cambio puede iniciarlo el paciente aplicando lo establecido en su plan de acción escrito para el asma (Recuadro 4-2, p61), o puede iniciarlo el profesional de la salud.
- *Ajuste día a día*: en los pacientes a los que se ha prescrito la combinación de budesónida/formoterol o de beclometasona/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático, el propio paciente ajusta el número de dosis de ICS/formoterol según las necesidades, día a día, en función de los síntomas, al tiempo que continúa con la dosis de mantenimiento.

### **Reducción escalonada del tratamiento cuando el asma está bien controlada**

Una vez alcanzado un buen control del asma y mantenido durante 3 meses y tras llegar a una estabilización de la función pulmonar, a menudo es posible reducir el tratamiento sin que se pierda el control del asma.

Los objetivos de la reducción escalonada son los siguientes:

- Identificar el tratamiento mínimo efectivo del paciente, es decir, el adecuado para mantener un buen control de los síntomas y las exacerbaciones, y reducir al mínimo los costes del tratamiento y el potencial de efectos secundarios.
- Fomentar que el paciente continúe utilizando el tratamiento de control de manera regular. Los pacientes experimentan a menudo con un tratamiento intermitente la preocupación por los riesgos o los costes del tratamiento diario.<sup>182</sup> Puede resultar útil informarles de que pueden alcanzarse dosis inferiores si se utiliza cada día el tratamiento de control.

El enfoque utilizado para la reducción escalonada diferirá de un paciente a otro, en función de su tratamiento actual, los factores de riesgo y las preferencias. Existen pocos datos experimentales respecto al momento de aplicación, la secuencia y la magnitud óptimas de las reducciones del tratamiento en el asma. Si el tratamiento se reduce en exceso o con demasiada rapidez, el riesgo de exacerbación puede aumentar aun cuando los síntomas continúen estando razonablemente bien controlados<sup>183</sup> (nivel de evidencia B). El cese completo del uso de ICS se asocia a un riesgo significativo de exacerbaciones<sup>184</sup> (nivel de evidencia A). Los factores predictivos de una pérdida del control durante la reducción de la dosis son la hiperreactividad de las vías aéreas y la eosinofilia del esputo,<sup>185</sup> pero estas pruebas no son de fácil acceso en atención primaria.

Cualquier reducción del nivel de tratamiento del asma debe considerarse un ensayo terapéutico, y se evaluará la respuesta en lo relativo al control de los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones. Antes de reducir el nivel de tratamiento, debe proporcionarse al paciente un plan de acción escrito respecto al asma, así como instrucciones sobre cómo y cuándo reanudar el tratamiento previo si los síntomas se agravan.

Las estrategias de reducción escalonada para diferentes tratamientos de control se resumen en el Recuadro 3-7; dichas estrategias se basan en la evidencia actualmente existente, pero es necesaria una mayor investigación al respecto. Tan solo se ha realizado un reducido número de estudios de reducción escalonada del tratamiento en los niños.



### Recuadro 3-7. Opciones para la reducción escalonada del tratamiento una vez el asma está bien controlada

Principios generales para la reducción escalonada del tratamiento del asma			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar una reducción del nivel de tratamiento cuando los síntomas asmáticos han estado bien controlados y la función pulmonar se ha mantenido estable durante un periodo de 3 meses o más (nivel de evidencia D). Si el paciente presenta factores de riesgo para las exacerbaciones (Recuadro 2-2, p17) o una limitación fija del flujo aéreo, no reducir el nivel de tratamiento sin una supervisión estricta.</li> <li>• Elegir un momento apropiado (ausencia de infecciones respiratorias, el paciente no está de viaje, la mujer no está embarazada).</li> <li>• Abordar cada paso como un ensayo terapéutico. Involucrar al paciente en el proceso; documentar el estado del asma (control de los síntomas, función pulmonar y factores de riesgo, Recuadro 2-2); proporcionar unas instrucciones claras; proporcionar un plan de acción escrito para el asma (Recuadro 4-2, p61) y asegurarse de que el paciente dispone de medicación suficiente para reanudar la dosis previa en caso necesario; mantener una vigilancia de los síntomas y/o el PEF; y programar una visita de seguimiento (nivel de evidencia D).</li> <li>• Reducir escalonadamente las dosis de ICS en un 25–50% a intervalos de 3 meses es viable y seguro en la mayor parte de los pacientes<sup>186</sup> (nivel de evidencia B).</li> </ul>			
Paso actual	Medicación y dosis actuales	Opciones para la reducción escalonada	Evidencia
<b>Paso 5</b>	Dosis alta de ICS/LABA más corticosteroides orales (OCS)  Dosis alta de ICS/LABA más otros fármacos adicionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con dosis alta de ICS/LABA y reducir la dosis de OCS</li> <li>• Utilizar un enfoque guiado por el esputo para reducir los OCS</li> <li>• Tratamiento con OCS en días alternos</li> <li>• Reemplazar los OCS por una dosis alta de ICS</li> <li>• Remitir al paciente a un asesoramiento experto</li> </ul>	D B D D D
<b>Paso 4</b>	Tratamiento de mantenimiento con dosis moderadas o altas de ICS/LABA  Dosis medias de ICS/formoterol* como tratamiento de mantenimiento y sintomático Dosis altas de ICS más un segundo tratamiento de control	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar con la combinación de ICS/LABA con una reducción del 50% en el componente de ICS, mediante el empleo de las formulaciones disponibles</li> <li>• La interrupción del uso del LABA es más probable que conduzca a un deterioro<sup>187</sup></li> <li>• Reducir el tratamiento de mantenimiento de ICS/formoterol* a una dosis baja y continuar con el tratamiento sintomático de dosis bajas de ICS/formoterol* según las necesidades</li> <li>• Reducir la dosis de ICS en un 50% y continuar con el segundo tratamiento de control.<sup>186</sup></li> </ul>	B A D B
<b>Paso 3</b>	Dosis bajas de ICS/LABA de mantenimiento  Dosis bajas de ICS/formoterol* como tratamiento de mantenimiento y sintomático Dosis moderadas o altas de ICS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir el tratamiento de ICS/LABA a una vez al día</li> <li>• La interrupción del uso del LABA es más probable que conduzca a un deterioro<sup>187</sup></li> <li>• Reducir el tratamiento de mantenimiento de ICS/formoterol* a una vez al día y continuar con el tratamiento sintomático de dosis bajas de ICS/formoterol* según las necesidades</li> <li>• Reducir la dosis de ICS en un 50%.<sup>186</sup></li> </ul>	D A C B
<b>Paso 2</b>	Dosis bajas de ICS  Dosis bajas de ICS o un LTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración una vez al día (budesónida, ciclesonida, mometasona)<sup>188,189</sup></li> <li>• Considerar la interrupción del tratamiento de control únicamente si no ha habido síntomas durante 6–12 meses y el paciente no presenta factores de riesgo (Recuadro 2-2, p17). Proporcionar un plan de acción escrito para el asma, y mantener una vigilancia estricta.</li> <li>• No se recomienda el cese completo del tratamiento con ICS en los adultos debido al aumento del riesgo de exacerbaciones<sup>184</sup></li> </ul>	A D A

BDP: dipropionato de beclometasona; ICS: corticosteroides inhalados; LABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada; LTRA: antagonista de receptores de leucotrieno; OCS: corticosteroides orales.

\*Puede prescribirse ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático, utilizando dosis bajas de budesónida/formoterol o de BDP/formoterol.

## TRATAMIENTO DE OTROS FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Algunos pacientes continúan presentando exacerbaciones incluso con el empleo de dosis máximas del tratamiento actual. El hecho de sufrir aunque sea una sola exacerbación aumenta el riesgo de que el paciente sufra otra en los 12 meses siguientes.<sup>82</sup> Existe un interés creciente de la investigación por identificar a los pacientes en riesgo (Recuadro 2-2B), y por estudiar nuevas estrategias para reducir el riesgo de exacerbación.

En la práctica clínica, el riesgo de exacerbación puede reducirse tanto optimizando las medicaciones para el asma como identificando y tratando los factores de riesgo modificables (Recuadro 3-8). No todos los factores de riesgo requieren un aumento del nivel de tratamiento de control o responden a ello.

**Recuadro 3-8. Tratamiento de los factores de riesgo modificables para reducir las exacerbaciones**

Factor de riesgo	Estrategia de tratamiento	Evidencia
Cualquier paciente con $\geq 1$ factor de riesgo para las exacerbaciones (incluido el mal control de los síntomas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurarse de que se prescribe al paciente un tratamiento de control regular que contenga ICS</li> <li>• Asegurarse de que el paciente dispone de un plan de acción escrito apropiado para su nivel de competencia en salud</li> <li>• Examinar al paciente con mayor frecuencia que a los pacientes de riesgo bajo</li> <li>• Verificar la técnica de uso del inhalador y la adherencia de manera frecuente</li> <li>• Identificar cualquier posible factor de riesgo modificable (Recuadro 2-2, p17)</li> </ul>	A A A A D
$\geq 1$ exacerbación grave en el último año	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar otras pautas alternativas de tratamiento de control para reducir el riesgo de exacerbaciones, por ejemplo una pauta de ICS/formoterol como tratamiento de mantenimiento y sintomático</li> <li>• Considerar un aumento escalonado del tratamiento si no hay factores de riesgo modificables</li> <li>• Identificar cualquier posible desencadenante de las exacerbaciones que sea evitable</li> </ul>	A A C
Exposición al humo del tabaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendar el abandono del tabaco por parte del paciente/la familia; proporcionar asesoramiento y recursos</li> <li>• Considerar el empleo de dosis más altas de ICS si el asma está mal controlada</li> </ul>	A B
Valor bajo del FEV <sub>1</sub> , especialmente si es <60% del predicho	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar un ensayo de tratamiento de 3 meses con dosis altas de ICS y/o 2 semanas de OCS</li> <li>• Descartar otras enfermedades pulmonares, por ejemplo, la EPOC</li> <li>• Remitir al paciente a un asesoramiento experto si no hay mejoría</li> </ul>	B D D
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrategias para la reducción del peso</li> <li>• Diferenciar los síntomas asmáticos de los síntomas debidos a la falta de forma física, la restricción mecánica y/o la apnea del sueño</li> </ul>	B D
Problemas psicológicos importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponer una evaluación de salud mental</li> <li>• Ayudar al paciente a diferenciar entre los síntomas de ansiedad y el asma; proporcionar asesoramiento respecto a la forma de abordar las crisis de angustia (ataques de pánico)</li> </ul>	D D
Problemas socioeconómicos importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar la pauta basada en ICS con una mejor relación coste-efectividad</li> </ul>	D
Alergia alimentaria confirmada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitación de los alimentos apropiados; adrenalina inyectable</li> </ul>	A
Exposición a alérgeno si está sensibilizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar un ensayo de estrategias de evitación sencillas; considerar el coste</li> <li>• Considerar un aumento escalonado del tratamiento de control</li> <li>• La eficacia de la inmunoterapia alérgica en el asma es limitada</li> </ul>	C D A
Eosinofilia del esputo (limitado a ciertos centros)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar la dosis de ICS independientemente del nivel de control de los síntomas</li> </ul>	A*

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ICS: corticosteroides inhalados; OCS: corticosteroides orales.

\* Basado en la evidencia obtenida en estudios relativamente pequeños realizados en poblaciones seleccionadas. Véase también el Recuadro 3-9 y el Apéndice Capítulo 6 para más información sobre las intervenciones no farmacológicas.

El potencial de efectos secundarios locales y/o sistémicos de las medicaciones puede reducirse al mínimo asegurándose de que se usa el inhalador con una técnica correcta (Recuadro 3-11, p42), recordando a los pacientes que deben enjuagar y escupir después del uso de ICS y, tras haber mantenido un buen control del asma durante 3 meses, identificando la dosis mínima efectiva de cada paciente (la dosis más baja que mantiene un buen control de los síntomas y reduce al mínimo las exacerbaciones, Recuadro 3-7, p37).

## INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Además de los tratamientos farmacológicos, pueden considerarse otros tratamientos y estrategias cuando ello sea relevante, para facilitar la mejora del control de los síntomas y/o la reducción del riesgo futuro. El consejo y el nivel de evidencia se resumen en el Recuadro 3-9.

**Recuadro 3-9. Intervenciones no farmacológicas - Resumen** (continúa en la siguiente página; mayor información en el Apéndice Capítulo 6)

Intervención	Consejo/recomendación (continúa en la página siguiente)	Evidencia
Abandono del tabaco y exposición a humo de tabaco ambiental (HTA)	• En cada visita, recomendar vivamente a las personas con asma que fuman, que dejen de hacerlo. Proporcionar acceso a un asesoramiento y programas para el abandono del tabaco (si se dispone de ello)	A
	• Aconsejar a padres/cuidadores de niños con asma que no fumen y no dejen fumar en habitaciones o coches de los que hagan uso los niños	A
	• Recomendar vivamente a las personas con asma que eviten la exposición al humo ambiental	B
	• Evaluar a los fumadores/exfumadores para identificar la EPOC o el síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE, Capítulo 5, p73), ya que pueden ser necesarias estrategias de tratamiento adicionales	D
Actividad física	• Recomendar a las personas con asma que realicen una actividad física regular por los beneficios generales que ello tiene para la salud	A
	• Proporcionar asesoramiento sobre la prevención y tratamiento de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (p50)	A
	• La actividad física regular no aporta un beneficio específico en cuanto a la función pulmonar o los síntomas asmáticos de por sí, excepto por la natación en las personas jóvenes con asma	B
	• Existen pocas evidencias que permitan recomendar una forma de actividad física en vez de otra	D
Evitación de exposiciones ocupacionales	• Preguntar a todos los pacientes con asma de inicio en el adulto sobre sus antecedentes laborales y otras exposiciones	A
	• En el manejo del asma ocupacional, identificar y eliminar los sensibilizantes ocupacionales lo antes posible, y apartar a los pacientes sensibilizados de todo nuevo contacto con esos agentes	A
	• Los pacientes en los que se sospecha o se confirma un asma ocupacional deben ser remitidos a una evaluación y asesoramiento expertos, si se dispone de ello	A
Evitación de las medicaciones que pueden agravar el asma	• Preguntar siempre por el asma antes de prescribir AINE, y recomendar a los pacientes que dejen de tomarlos si el asma se agrava	A
	• Preguntar siempre a las personas con asma por las medicaciones concomitantes	D
	• El ácido acetilsalicílico y los AINE en general no están contraindicados a no ser que haya antecedentes de reacciones previas a estos agentes (véase p53)	A
	• Decidir sobre la prescripción de betabloqueantes orales o intraoculares de manera individualizada. Iniciar el tratamiento bajo estricta supervisión médica por parte de un especialista	D
	• Si están indicados betabloqueantes cardioselectivos para eventos coronarios agudos, el asma no es una contraindicación, pero es preciso considerar los riesgos/beneficios relativos	D
Evitación de alérgenos de interiores	• No se recomienda la evitación de alérgenos como estrategia general en el asma	A
	• En los pacientes sensibilizados, no hay evidencias que indiquen un beneficio clínico en el asma con una sola estrategia de evitación de alérgeno de interiores	A
	• En los pacientes sensibilizados, hay una evidencia limitada que indica un beneficio clínico en cuanto al asma con las estrategias de evitación de múltiples componentes (tan solo en los niños)	B
	• Las estrategias de evitación de alérgenos son con frecuencia complicadas y costosas, y no existen métodos validados para identificar a los pacientes en los que es probable la obtención de un efecto beneficioso	D

**Recuadro 3-9 (continuación) Intervenciones no farmacológicas – Resumen**

Intervención	Consejo/recomendación	Evidencia
Técnicas de respiración	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las técnicas de respiración pueden ser un complemento útil para la farmacoterapia del asma</li> </ul>	A
Dieta saludable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar a los pacientes con asma que sigan una dieta con un contenido elevado de frutas y verduras por sus beneficios generales para la salud</li> </ul>	A
Reducción del peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluir la reducción del peso en el plan de tratamiento de los pacientes obesos con asma</li> </ul>	B
Evitación de la contaminación del aire en interiores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar a las personas con asma que utilicen sistemas de calefacción y fuentes de calor para cocinar no contaminantes, y que las fuentes de contaminantes tengan una ventilación exterior cuando sea posible</li> </ul>	B
Vacunaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las personas con asma, y en especial los niños y los ancianos, tienen un riesgo superior de enfermedad neumocócica, pero la evidencia existente es insuficiente para recomendar una vacunación neumocócica sistemática en los individuos con asma</li> <li>Aconsejar a los pacientes con asma moderada-grave la vacunación antigripal cada año, o al menos cuando se recomiende la vacunación para la población general</li> </ul>	B D
Termoplastia bronquial	<ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes adultos muy seleccionados, con un asma no controlada a pesar del uso de las pautas terapéuticas recomendadas y la derivación a un centro especializado en asma (Paso 5), la termoplastia bronquial es una posible opción de tratamiento en algunos países</li> <li>Debe tenerse precaución en la selección de los pacientes para esta intervención, puesto que el número de estudios es bajo y en ellos se excluyó a las personas con enfermedad sinusal crónica, infecciones torácicas frecuentes o un FEV1 &lt;60% del predicho</li> </ul>	B D
Abordaje del estrés emocional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar a los pacientes que identifiquen objetivos y estrategias para afrontar el estrés emocional si este agrava el asma</li> <li>La evidencia existente es insuficiente para respaldar una estrategia concreta de reducción del estrés frente a las demás, pero las estrategias de relajación y las técnicas de respiración pueden resultar útiles</li> <li>Disponer una evaluación de salud mental para los pacientes con síntomas de ansiedad o depresión</li> </ul>	D B D
Inmunoterapia alérgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>En comparación con las opciones farmacológicas y de evitación, los posibles beneficios de la inmunoterapia alérgica (SCIT o SLIT) deben contrastarse con el riesgo de efectos adversos y la incomodidad y coste que supone el tratamiento prolongado, incluido en el caso de la SCIT el periodo mínimo de media hora de espera que es necesario esperar después de cada inyección</li> </ul>	D
Evitación de alérgenos al aire libre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando los recuentos de polen y de moho están en los valores más altos, cerrar las puertas y ventanas, permanecer en el interior y utilizar aire acondicionado puede reducir la exposición a alérgenos de exterior</li> </ul>	D
Evitación de contaminantes atmosféricos al aire libre	<ul style="list-style-type: none"> <li>La evitación de las condiciones ambientales desfavorables suele ser innecesaria en los pacientes en los que el asma está bien controlada</li> <li>Puede resultar útil durante las condiciones ambientales desfavorables (tiempo muy frío, humedad baja o contaminación atmosférica alta) evitar la actividad extenuante al aire libre y permanecer en el interior en un entorno de clima controlado; y durante las infecciones virales evitar los entornos contaminados</li> </ul>	D D
Evitación de alimentos y aditivos químicos de alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>La evitación de alimentos no debe recomendarse a no ser que se haya demostrado claramente una alergia o una sensibilidad a un aditivo químico de los alimentos, generalmente mediante pruebas de exposición oral cuidadosamente supervisadas</li> <li>En la alergia alimentaria confirmada, la evitación alérgica en los alimentos puede reducir las exacerbaciones asmáticas</li> <li>Si se confirma la sensibilidad a un producto químico de los alimentos, no suele ser necesaria una evitación completa, y es frecuente que la sensibilidad disminuya cuando mejora el control del asma</li> </ul>	D D D

AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

Se muestran en primer lugar las intervenciones con un nivel de evidencia más alto. Se presenta una información más detallada en el Apéndice Capítulo 6.

## INDICACIONES PARA LA DERIVACIÓN A UN ASESORAMIENTO EXPERTO

Aunque la mayoría de las personas con asma pueden ser tratadas generalmente en el ámbito de la atención primaria, algunas situaciones clínicas justifican la derivación a un asesoramiento experto por lo que respecta al diagnóstico y/o el manejo (Recuadro 3-10). Esta lista se basa en un consenso, y las indicaciones para la derivación del paciente pueden variar, puesto que existen diferencias sustanciales entre los distintos sistemas sanitarios en cuanto a la prestación de la mayor parte de la asistencia del asma: por parte de profesionales de la atención primaria en algunos países y por parte de especialistas en otros.

### Recuadro 3-10. Indicaciones para considerar la derivación a un asesoramiento experto cuando se dispone de ello

<b>Dificultad para confirmar el diagnóstico de asma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• El paciente presenta síntomas de infección crónica o manifestaciones que sugieren una causa cardíaca u otra causa no pulmonar (Recuadro 1-3, p8) (se recomienda la derivación inmediata)</li><li>• El diagnóstico no está claro ni siquiera después de un ensayo de tratamiento con ICS o con corticosteroides sistémicos</li><li>• Pacientes con manifestaciones tanto de asma como de EPOC, si hay alguna duda acerca de las prioridades para el tratamiento</li></ul>
<b>Sospecha de asma ocupacional</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Remitir al paciente a la realización de pruebas de confirmación y la identificación del agente sensibilizante o irritante, recomendaciones específicas respecto a la eliminación de la exposición y tratamiento farmacológico. Véanse las guías específicas (por ejemplo 28) para una información más detallada</li></ul>
<b>Asma no controlada persistente o exacerbaciones frecuentes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Los síntomas del paciente continúan sin estar controlados o el paciente presenta de manera continuada exacerbaciones o una baja función pulmonar a pesar de una técnica de uso correcta del inhalador y una buena adherencia con el tratamiento del Paso terapéutico (dosis moderadas o altas de ICS/LABA, Recuadro 3-5, p31). Antes de derivar al paciente, según cuál sea el contexto clínico, identificar y tratar los factores de riesgo modificables (Recuadro 2-2, p17; Recuadro 3-8, p38) y las comorbilidades (p47)</li><li>• El paciente hace un uso frecuente de la asistencia sanitaria en relación con el asma (por ejemplo, múltiples visitas en servicios de urgencias o visitas de urgencia en atención primaria)</li></ul>
<b>Cualquier factor de riesgo para la muerte relacionada con el asma</b> (véase el Recuadro 4-1, p59)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Crisis de asma casi mortal (ingreso en UCI o ventilación mecánica por asma) en cualquier momento previo</li><li>• Anafilaxis o alergia alimentaria confirmada en un paciente con asma</li></ul>
<b>Evidencia o riesgo de efectos secundarios significativos del tratamiento</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con efectos secundarios significativos del tratamiento</li><li>• Necesidad de utilizar corticosteroides orales a largo plazo</li><li>• Tandas frecuentes de corticosteroides orales (por ejemplo, dos o más tandas al año)</li></ul>
<b>Síntomas que sugieren complicaciones o subtipos de asma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Por ejemplo enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (p53); aspergilosis broncopulmonar alérgica</li></ul>
<b>Razones adicionales para la derivación de los niños de 6–11 años</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dudas acerca del diagnóstico de asma por ejemplo por síntomas respiratorios que no responden bien al tratamiento en un niño nacido prematuramente</li><li>• Síntomas o exacerbaciones que continúan sin estar controlados a pesar del empleo de dosis moderadas de ICS (Recuadro 3-6B, p32) con una técnica correcta de uso del inhalador y una buena adherencia</li><li>• Sospecha de efectos secundarios del tratamiento (por ejemplo, retraso del crecimiento)</li><li>• Asma y alergia alimentaria confirmada</li></ul>

ICS: corticosteroides inhalados; UCI: unidad de cuidados intensivos. Para las indicaciones de la derivación de los niños de 0–5 años, véase el Capítulo 6, p88.

## PARTE C. EDUCACIÓN SANITARIA PARA EL AUTOMANEJO GUIADO DEL ASMA Y EL APRENDIZAJE DE COMPETENCIAS

### PERSPECTIVA GENERAL

Con una enfermedad crónica como el asma, es importante que se proporcione a los pacientes la educación sanitaria y las capacidades necesarias para el manejo efectivo del asma que padecen. La manera más eficaz de conseguirlo es una colaboración entre el paciente y los profesionales de la salud que le atienden. Los componentes esenciales son los siguientes:

- Enseñanza de la capacidad de uso efectivo de los dispositivos inhaladores
- Fomentar la adherencia a las medicaciones, las visitas concertadas y otras recomendaciones, dentro de la estrategia de manejo acordada
- Información sobre el asma
- Enseñanza del automanejo guiado, con una autovigilancia de los síntomas o del flujo máximo; un plan de acción escrito para el asma para mostrar la forma de identificar y responder al empeoramiento de la enfermedad; y un examen regular por parte de un profesional de la salud

### ENSEÑANZA DE LA CAPACIDAD DE USO EFECTIVO DE LOS DISPOSITIVOS INHALADORES

La administración de las medicaciones respiratorias mediante inhalación alcanza una concentración elevada en las vías aéreas, un inicio de acción más rápido y una menor frecuencia de efectos adversos sistémicos, en comparación con la administración sistémica. Sin embargo, el uso de un inhalador es una capacidad que debe ser aprendida y mantenida con objeto de que la medicación se administre de una forma efectiva.

La mala técnica de uso del inhalador conduce a un mal control del asma, un aumento del riesgo de exacerbaciones y un aumento de los efectos adversos.<sup>71</sup> La mayor parte de los pacientes (hasta un 70–80%) no son capaces de utilizar el inhalador de manera correcta. Lamentablemente, muchos profesionales de la salud no son capaces de mostrar correctamente la forma de utilizar los inhaladores que prescriben.<sup>190</sup> La mayoría de las personas que aplican una técnica incorrecta no son conscientes de que tienen un problema. No existe el inhalador “perfecto” – los pacientes pueden tener problemas con el empleo de cualquier dispositivo inhalador.

Las estrategias destinadas a asegurar un uso efectivo de los dispositivos inhaladores se resumen en el Recuadro 3-11.

#### Recuadro 3-11. Estrategias destinadas a asegurar un uso efectivo de los dispositivos inhaladores

<b>ELECCIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elegir el dispositivo inhalador más apropiado para el paciente antes de prescribirlo. Considerar las opciones de medicación (Recuadro 3-5, p31), los dispositivos disponibles, las capacidades del paciente y el coste</li><li>• Si existen diferentes opciones, fomentar la participación del paciente en la elección</li><li>• Para los pMDI, utilizar una cámara de inhalación mejora la administración y (con los ICS) reduce el potencial de efectos secundarios</li><li>• Asegurar que no haya obstáculos físicos, como por ejemplo la artritis, que limiten el uso del inhalador</li><li>• Evitar el uso de múltiples tipos de inhalador diferentes cuando sea posible, para evitar confusiones</li></ul>
<b>VERIFICAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Verificar la técnica de uso del inhalador en cada oportunidad que se presente</li><li>• Pedir al paciente que le muestra la forma en la que utiliza el inhalador (no simplemente preguntarle si sabe cómo usarlo)</li><li>• Identificar los posibles errores con el empleo de una lista de verificación específica para el dispositivo</li></ul>
<b>CORREGIR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mostrar al paciente la forma de utilizar el dispositivo correctamente con una demostración física, por ejemplo, utilizando un inhalador de placebo</li><li>• Verificar nuevamente la técnica, prestando atención a los pasos problemáticos. Es posible que tenga que repetir este proceso 2–3 veces<sup>191</sup></li><li>• Considerar únicamente el uso de un dispositivo alternativo si el paciente no es capaz de utilizar el inhalador correctamente después de repetir varias veces la enseñanza</li><li>• Volver a verificar la técnica de uso del inhalador con frecuencia. Tras la enseñanza inicial, es frecuente que reaparezcan errores en un plazo de 4–6 semanas<sup>192</sup></li></ul>
<b>CONFIRMAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Los clínicos deben ser capaces de mostrar la técnica de uso correcta de cada uno de los inhaladores que prescriben</li><li>• Los farmacéuticos y las enfermeras pueden proporcionar una formación muy eficaz en la capacidad de uso de los inhaladores<sup>193,194</sup></li></ul>

Los principios antes mencionados son aplicables a todos los tipos de dispositivos inhaladores. En los pacientes a los que se prescriben inhaladores dosificadores presurizados (pMDI), el uso de una cámara de inhalación mejora la administración y (en el caso de los ICS) reduce el potencial de efectos secundarios locales, como disfonía y candidiasis oral. Con los ICS, el riesgo de candidiasis puede reducirse también con el enjuague y escupiendo después del uso.

La verificación y corrección de la técnica de uso del inhalador con el empleo de una lista de verificación estandarizada requiere tan solo 2–3 minutos y conduce a una mejoría en el control del asma<sup>191,195</sup> (nivel de evidencia A). Una demostración física es esencial para mejorar la técnica de uso del inhalador.<sup>196</sup> La manera más fácil es que el profesional de la salud disponga de inhaladores de placebo y una cámara de inhalación. Tras la enseñanza, la técnica de uso del inhalador se va perdiendo con el paso del tiempo, por lo que es preciso verificar y repetir la enseñanza de manera regular. Esto resulta especialmente importante en los pacientes con un mal control de los síntomas o con antecedentes de exacerbaciones. Los farmacéuticos y las enfermeras pueden proporcionar una formación muy eficaz en la capacidad de uso de los inhaladores.<sup>193,194</sup>

Algunos dispositivos inhaladores y las técnicas de uso de los mismos se ilustran en la página web de la GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) y en la página web de ADMIT ([www.admit-online.info](http://www.admit-online.info)).

## **ADHERENCIA A LAS MEDICACIONES Y OTRAS RECOMENDACIONES**

### **Identificación de la mala adherencia**

La mala adherencia se define como el hecho de no tomar el tratamiento acordado por el paciente y el profesional de la salud. Hay una apreciación creciente de la importancia que tiene la mala adherencia en las enfermedades crónicas, y del potencial de desarrollar intervenciones para mejorarla.<sup>197</sup> Aproximadamente un 50% de los adultos y los niños que reciben un tratamiento a largo plazo para el asma no toman las medicaciones según lo indicado, al menos parte del tiempo.<sup>198</sup>

En la práctica clínica, la mala adherencia puede identificarse mediante una pregunta empática que reconozca la probabilidad de una adherencia incompleta y fomente un comentario abierto. Véanse los ejemplos en el Recuadro 3-12, p44.

La verificación de la fecha de la última prescripción o la fecha indicada en el inhalador puede facilitar la identificación de la mala adherencia. En algunos sistemas sanitarios, los farmacéuticos pueden facilitar la identificación de los pacientes con una mala adherencia mediante la supervisión de los registros de dispensación. En los estudios clínicos, la mala adherencia puede identificarse mediante cuestionarios breves sobre la conducta de adherencia, o mediante los registros de dispensación; recuento de dosis o comprimidos; vigilancia electrónica del inhalador; y determinaciones del fármaco como en el caso de prednisolona.<sup>199</sup>

### **Factores que contribuyen a la mala adherencia**

Es importante averiguar las creencias y preocupaciones de los pacientes acerca del asma y de las medicaciones para el asma, con objeto de comprender las razones que subyacen en la conducta de toma de medicación. Los factores específicos de la medicación y no relacionados con ella que intervienen en la mala adherencia se indican en el Recuadro 3-12, p44. Entre ellos hay factores voluntarios e involuntarios. A menudo se pasan por alto cuestiones como el origen étnico,<sup>200</sup> los conocimientos básicos de salud,<sup>201,202</sup> y los conocimientos aritméticos básicos.<sup>121</sup> Las preocupaciones de los pacientes respecto a los efectos secundarios pueden ser reales o percibidas.<sup>182,203</sup>

### **Intervenciones destinadas a mejorar la adherencia en el asma**

Son pocas las intervenciones orientadas a la adherencia que han sido estudiadas de manera detallada en el asma. Algunos ejemplos son los siguientes:

- La toma de decisiones compartida respecto a la elección de la medicación/dosis mejoró la adherencia y los resultados clínicos en el asma.<sup>115</sup>
- Los recordatorios del inhalador para las dosis no administradas mejoraron la adherencia en el contexto de un ensayo clínico.<sup>204</sup>
- La adherencia fue mayor con los ICS prescritos una vez al día en comparación con los prescritos dos veces al día.<sup>205</sup>
- En un barrio pobre urbano, las visitas domiciliarias para un programa global del asma realizadas por una enfermera del asma llevaron a una mejora de la adherencia y una reducción de las tandas de prednisona a lo largo de varios meses.<sup>206</sup>
- Proporcionar información sobre la adherencia a los clínicos no mejoró el uso de ICS en los pacientes con asma, a menos que los clínicos optaran por ver la información del uso de medicación de los pacientes.<sup>207</sup>

Serán necesarios nuevos estudios de las estrategias de adherencia cuya aplicación sea viable en atención primaria.

**Recuadro 3-12. Mala adherencia a la medicación en el asma**

Factores que contribuyen a la mala adherencia	Cómo identificar la mala adherencia en la práctica clínica
<p><b>Factores de la medicación/pauta de administración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultades en el uso del dispositivo inhalador (por ejemplo, artritis)</li> <li>• Pauta de tratamiento compleja (por ejemplo, múltiples veces al día)</li> <li>• Múltiples inhaladores diferentes</li> </ul> <p><b>Mala adherencia involuntaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malinterpretación de las instrucciones</li> <li>• Olvido</li> <li>• Ausencia de una rutina diaria</li> <li>• Coste</li> </ul> <p><b>Mala adherencia voluntaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percepción de que el tratamiento no es necesario</li> <li>• Negación o enojo respecto al asma o su tratamiento</li> <li>• Expectativas inapropiadas</li> <li>• Preocupación por los efectos secundarios (reales o percibidos)</li> <li>• Insatisfacción respecto a los profesionales de la salud</li> <li>• Estigmatización</li> <li>• Cuestiones culturales o religiosas</li> <li>• Coste</li> </ul>	<p><b>Plantear una pregunta empática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconocer la probabilidad de una adherencia incompleta y fomentar un comentario abierto y no valorativo. Algunos ejemplos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Muchos pacientes no utilizan su inhalador según lo prescrito. En la últimas 4 semanas, ¿cuántos días por semana lo ha usado - ninguno, 1, 2, 3 o más días por semana?”<sup>208</sup></li> <li>• “¿Le resulta más fácil acordarse del inhalador por la mañana o por la noche?”</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Verificar el uso de medicación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificar la fecha de la última prescripción de la medicación de control</li> <li>• Verificar la fecha y el contador de dosis del inhalador</li> <li>• En algunos sistemas sanitarios, la frecuencia de prescripción y dispensación puede ser supervisada electrónicamente por los clínicos y/o los farmacéuticos</li> <li>• Véanse los artículos de revisión para una información más detallada<sup>198,209</sup></li> </ul>

## INFORMACIÓN SOBRE EL ASMA

Aunque la educación sanitaria es relevante para los pacientes asmáticos de todas las edades, la información y el aprendizaje de capacidades necesarios en cada persona pueden ser diferentes, al igual que su capacidad o voluntad de asumir responsabilidades. Todas las personas necesitan una cierta información y aprendizaje de capacidades básicas, pero la mayor parte de la educación sanitaria debe ser personalizada y debe aportarse en varios pasos.

En los niños pequeños, el centro de interés de la educación sanitaria en el asma serán los padres/cuidadores, pero a los niños pequeños se les pueden enseñar algunas capacidades sencillas del manejo del asma. Los adolescentes pueden presentar dificultades específicas en lo relativo a la adherencia y puede ser útil la educación sanitaria en un grupo de apoyo de compañeros además de la proporcionada por el profesional de la salud.<sup>210</sup> Las cuestiones regionales y la fase de desarrollo del adolescente pueden afectar a los resultados de estos programas.<sup>211</sup>

Las características y componentes clave de un programa de educación sanitaria en el asma se presentan en el Recuadro 3-13. La información por sí sola mejora el conocimiento pero no mejora los resultados clínicos en el asma.<sup>212</sup> Puede ser necesario también un apoyo social y psicológico para mantener un cambio de conducta favorables, y son necesarias capacidades específicas para una administración efectiva de la medicación. En la consulta inicial, la información verbal debe complementarse con una información escrita o gráfica<sup>213,214</sup> acerca del asma y su tratamiento. La página web de la GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) contiene materiales de educación sanitaria para los pacientes, así como vínculos con varias páginas web sobre el asma. Se debe alentar a los pacientes y a sus familias a que anoten cualquier pregunta que les surja al leer esta información o como resultado de la consulta, y se les debe proporcionar el tiempo necesario para abordar estas cuestiones en la siguiente consulta.

La educación sanitaria y el aprendizaje de capacidades en relación con el asma pueden ser aplicados de manera efectiva por diversos profesionales de la salud, incluidos los farmacéuticos y las enfermeras<sup>193,194</sup> (nivel de evidencia A). Los educadores sanitarios que no son profesionales de la salud pero han recibido una formación apropiada pueden participar en áreas delimitadas de la asistencia respiratoria, como la formación en el automanejo del asma, con unos resultados comparables a los alcanzados por las enfermeras de consultas de atención primaria<sup>215</sup> (nivel de evidencia B).



### Recuadro 3-13. Información sobre el asma

<b>Objetivo:</b> Proporcionar a la persona con asma, a su familia y a otros cuidadores una información y formación adecuadas para el manejo del asma en colaboración con los profesionales de la salud que la atienden	
<b>Enfoque</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Centrarse en el desarrollo de la colaboración</li><li>• Aceptar que se trata de un proceso continuado</li><li>• Compartir la información</li><li>• Adaptar el enfoque al nivel de conocimientos básicos de salud del paciente (Recuadro 3-1, p25)</li><li>• Comentar detalladamente las expectativas, temores y preocupaciones</li><li>• Establecer objetivos compartidos</li></ul>	<b>Contenido</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico del asma</li><li>• Fundamento del tratamiento, y diferencias entre “tratamientos de control” y “tratamientos sintomáticos”</li><li>• Posibles efectos secundarios de las medicaciones</li><li>• Prevención de síntomas y exacerbaciones</li><li>• Cómo identificar el agravamiento del asma y qué medidas adoptar; cómo y cuándo solicitar atención médica</li><li>• Manejo de las comorbilidades</li></ul>

### ENSEÑANZA DEL AUTOMANEJO DEL ASMA GUIADO

El automanejo guiado puede comportar diversos grados de independencia, que van a grandes rasgos desde el automanejo dirigido por el paciente hasta el automanejo dirigido por el médico. Con el automanejo dirigido por el paciente, este realiza cambios según un plan de acción escrito previo, sin necesidad de contactar antes con el profesional de la salud. Con el automanejo dirigido por el médico, los pacientes disponen también de un plan de acción escrito, pero consultan la mayor parte de las decisiones de tratamiento importantes con su médico en una consulta planificada o no planificada.

Los componentes esenciales de un autotratamiento del asma guiado efectivo son los siguientes:<sup>113</sup>

- Autovigilancia de los síntomas y/o el flujo máximo
- Un plan de acción escrito para el asma para mostrar la forma de identificar y responder al empeoramiento de la enfermedad; y
- Examen regular del control del asma, el tratamiento y las capacidades del paciente por parte de un profesional de la salud

Una educación sanitaria para el automanejo que incluya estos tres componentes reduce de forma drástica la morbilidad del asma tanto en los adultos<sup>113</sup> (nivel de evidencia A) como en los niños<sup>114</sup> (nivel de evidencia A). Los beneficios obtenidos incluyen una reducción de entre una tercera y dos terceras partes de las hospitalizaciones relacionadas con el asma, las visitas en servicios de urgencias y las visitas no programadas de médicos o clínicas, los días de ausencia al trabajo/escuela y los despertares nocturnos. Se ha estimado que la aplicación de un programa de automanejo en 20 pacientes previene una hospitalización, y el hecho de completar de manera satisfactoria un programa de este tipo por parte de 8 pacientes previene una visita en el servicio de urgencias.<sup>113,216</sup> Las intervenciones menos intensivas que incluyen una educación sanitaria para el automanejo pero no un plan de acción escrito son menos efectivas,<sup>217</sup> y la información sola resulta ineficaz.<sup>212</sup>

#### Autovigilancia de los síntomas y/o el flujo máximo

Se debe enseñar a los pacientes la forma de mantener un seguimiento de los síntomas (con o sin el empleo de un diario), así como a detectar y adoptar medidas en caso necesario cuando los síntomas empiezan a empeorar. A veces puede ser útil la supervisión del flujo espiratorio máximo (PEF):

- Supervisión a corto plazo
  - Tras una exacerbación, para la supervisión de la recuperación.
  - Después de un cambio de tratamiento, para ayudar a determinar si el paciente ha respondido a ello.
  - Si los síntomas parecen excesivos (teniendo en cuenta la evidencia objetiva del grado de deterioro de la función pulmonar).
  - Para facilitar la identificación de desencadenantes ocupacionales o domésticos de un empeoramiento del control del asma.
- Supervisión a largo plazo
  - Para la detección más temprana de las exacerbaciones, principalmente en pacientes con una mala percepción de la limitación del flujo aéreo.<sup>99</sup>
  - En los pacientes con antecedentes de exacerbaciones graves súbitas.
  - En los pacientes con un asma difícil de controlar o grave.

En los pacientes que realizan una supervisión del flujo máximo, el empleo de un gráfico del PEF con compresión lateral (en el que se muestra el registro de 2 meses en un formato de página apaisado) permite una identificación del agravamiento del asma más exacta que la que proporcionan otros gráficos.<sup>109</sup> Puede descargarse un gráfico de este tipo en [www.woolcock.org.au/moreinfo/](http://www.woolcock.org.au/moreinfo/). Existe un interés creciente por la supervisión del asma a través de internet o del teléfono. Según indican los estudios existentes, es probable que el principal beneficio se obtenga en el asma más grave<sup>218</sup> (nivel de evidencia B).

### Planes de acción escritos para el asma

Los planes de acción escritos para el asma personales muestran a los pacientes la forma de introducir cambios de corta duración en su tratamiento en respuesta a los cambios que se producen en sus síntomas y/o en el PEF. También describen cómo y cuándo se debe acceder a la asistencia médica.<sup>219,220</sup>

Los beneficios que aporta la educación sanitaria respecto al automanejo en cuanto a la morbilidad del asma son mayores en los adultos cuando los planes de acción incluyen tanto un aumento escalonado de los ICS como una adición de OCS, y en el caso de los planes basados en el PEF, cuando se utilizan el mejor PEF personal en vez del PEF como porcentaje del valor predicho<sup>220</sup> (nivel de evidencia A).

La eficacia de la educación sanitaria para el automanejo es similar tanto si los pacientes ajustan por sí mismos las medicaciones según un plan escrito individual como si los ajustes de la medicación los realiza un médico<sup>217</sup> (nivel de evidencia A). Así pues, los pacientes que no son capaces de aplicar un automanejo guiado pueden obtener de todos modos un beneficio con la aplicación de un programa estructurado de exámenes médicos regulares.

Puede accederse a ejemplos de plantillas de planes de acción escritos para el asma, incluidos los de pacientes con una baja capacidad de lectura, en varias páginas web (por ejemplo, Asthma UK, [www.asthma.org.uk](http://www.asthma.org.uk); Asthma Society of Canada, [www.asthma.ca](http://www.asthma.ca); Family Physician Airways Group of Canada, [www.fpagc.com](http://www.fpagc.com); National Asthma Council Australia, [www.nationalasthma.org.au](http://www.nationalasthma.org.au)) y en publicaciones de investigación (por ejemplo <sup>221,222</sup>). Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con los planes de acción que sean relevantes respecto a su sistema de asistencia sanitaria, las opciones de tratamiento disponibles y el contexto cultural y de conocimiento de los pacientes en su ámbito local. En el capítulo siguiente se describen detalladamente los ajustes de tratamiento específicos que pueden recomendarse para los planes de acción escritos para el asma (Recuadro 4-2, p61).

### Examen regular por parte de un profesional de la salud

El tercer componente de una educación sanitaria efectiva para el automanejo del asma es el examen regular por parte de un profesional de la salud. Deben realizarse consultas de seguimiento a intervalos regulares. El examen regular debe incluir lo siguiente.

- Preguntar al paciente si tiene alguna pregunta o preocupación
  - Comentar las cuestiones y proporcionar mensajes de educación sanitaria adicionales según sea necesario; si se dispone de ello, remitir al paciente a alguien adecuadamente formado en la educación sanitaria respecto al asma.
- Evaluar el control del asma
  - Examinar el nivel de control de los síntomas y de los factores de riesgo del paciente (Recuadro 2-2, p17).
  - Preguntar por las posibles exacerbaciones con objeto de identificar los factores contribuyentes y si la respuesta del paciente ha sido la adecuada (por ejemplo, ¿se ha utilizado un plan de acción?).
  - Examinar el diario de síntomas o de PEF del paciente si lo está llevando.
  - Evaluar las comorbilidades.
- Evaluar las cuestiones relativas al tratamiento
  - Observar la forma en la que el paciente usa el inhalador, y corregir y volver a verificar la técnica si es necesario (Recuadro 3-11 p42).
  - Evaluar la adherencia a la medicación y preguntar por los posibles obstáculos para ella (Recuadro 3-12, p44).
  - Preguntar acerca de la adherencia a otras intervenciones, (por ejemplo, dejar de fumar).
  - Examinar el plan de acción para el asma y actualizarlo si se ha modificado el nivel de control del asma o el tratamiento.<sup>223</sup>

Se ha observado que un aviso de una sola página a los clínicos mejora la prestación de cuidados preventivos en los niños con asma durante las visitas en la consulta.<sup>224</sup> Es improbable que un seguimiento mediante teleasistencia aporte un beneficio en el asma leve, pero sí puede tenerlo en los pacientes con una enfermedad grave con riesgo de hospitalización.<sup>218</sup>

## PARTE D. MANEJO DEL ASMA CON COMORBILIDADES Y EN POBLACIONES ESPECIALES

### PUNTOS CLAVE

- Identificar y tratar las comorbilidades como rinosinusitis, obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Las comorbilidades pueden contribuir a producir los síntomas respiratorios y el deterioro de la calidad de vida, y algunas de ellas contribuyen al mal control del asma.
- En los pacientes que presentan disnea o sibilancias con el ejercicio:
  - Diferenciar entre la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) y los síntomas debidos a la obesidad o la mala forma física, o que son consecuencia de otros trastornos alternativos, como la disfunción de vías aéreas altas.
  - Proporcionar asesoramiento para la prevención y el manejo de la BIE.
  - Prescribir una medicación de control regular para los pacientes que presentan síntomas de asma sin realizar ejercicio, así como para los pacientes que presentan factores de riesgo para las exacerbaciones..
- Remitir a los pacientes con asma difícil de tratar o grave a un especialista o un servicio de asma grave, después de haber abordado los problemas frecuentes como el diagnóstico incorrecto, la técnica de uso del inhalador incorrecta, las exposiciones ambientales persistentes y la mala adherencia.

### MANEJO DE LAS COMORBILIDADES

Hay varias comorbilidades que se dan con frecuencia en los pacientes con asma, sobre todo en los que tienen un asma difícil de tratar o grave. Se recomienda un tratamiento activo de las comorbilidades ya que pueden contribuir a producir la carga sintomática, deteriorar la calidad de vida y conducir a interacciones farmacológicas. Algunas comorbilidades contribuyen también a un mal control del asma.<sup>225</sup>

#### Obesidad

##### *Manifestaciones clínicas*

El asma es más difícil de controlar en los pacientes obesos.<sup>226-229</sup> Esto puede deberse a un tipo diferente de inflamación de las vías aéreas, a comorbilidades que contribuyan a ello como la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), a factores mecánicos, o a otros factores todavía no definidos. Además, la mala forma física y la reducción del volumen pulmonar a causa de la grasa abdominal pueden contribuir a producir la disnea.

##### *Diagnóstico*

Documentar el índice de masa corporal (IMC) en todos los pacientes con asma. Dado que en los pacientes obesos puede haber otros posibles factores que contribuyan a producir la disnea y las sibilancias, es importante confirmar el diagnóstico de asma con una determinación objetiva de la limitación variable del flujo aéreo (Recuadro 1-2, p5). El asma es más frecuente en los pacientes obesos que en los no obesos,<sup>43</sup> pero en la obesidad se produce tanto un sobrediagnóstico como un infradiagnóstico del asma.<sup>39,44</sup>

##### *Tratamiento*

Al igual que en otros pacientes con asma, los ICS son la piedra angular del tratamiento en los pacientes obesos (nivel de evidencia B), aunque su respuesta puede ser menor.<sup>229</sup> La reducción del peso debe formar parte del plan de tratamiento en los pacientes obesos con asma (nivel de evidencia B). El aumento del ejercicio por sí solo parece ser insuficiente (nivel de evidencia B).<sup>230</sup> La reducción de peso mejora el control del asma, la función pulmonar, el estado de salud, y reduce las necesidades de medicación en los pacientes obesos,<sup>231,232</sup> pero la calidad de algunos estudios es baja. Los resultados más notables han sido los observados después de la cirugía bariátrica,<sup>233,234</sup> pero incluso una reducción de peso del 5–10% puede aportar una mejora en el control del asma y la calidad de vida.<sup>230</sup>

## **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**

### **Manifestaciones clínicas**

La ERGE puede causar síntomas como pirosis y dolor epigástrico o torácico, y es también una causa frecuente de tos seca. Los síntomas y/o el diagnóstico de ERGE son más frecuentes en las personas con asma que en la población general,<sup>225</sup> pero esto puede deberse en parte a que se atribuya la tos al asma; además, algunas medicaciones para el asma como los agonistas beta<sub>2</sub> y la teofilina causan una relajación del esfínter esofágico distal. El reflujo gastroesofágico asintomático no es una causa probable de asma mal controlada.<sup>225</sup>

### **Diagnóstico**

En los pacientes con un asma confirmada, debe contemplarse la posibilidad de que una ERGE sea una causa de tos seca; sin embargo, no tiene utilidad el examen de detección sistemática de la ERGE en los pacientes con un asma no controlada (nivel de evidencia A). En los pacientes con asma y síntomas que sugieren un reflujo, puede plantearse un ensayo empírico de medicación antirreflujo, como un inhibidor de la bomba de protones o un fármaco con efectos sobre la motilidad, igual que se hace en la población general. Si los síntomas no se resuelven, pueden plantearse exploraciones diagnósticas específicas como el registro del pH de 24 horas o la endoscopia.

### **Tratamiento**

Una revisión del uso de inhibidores de bomba de protones en pacientes con asma confirmada, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico de ERGE, mostró un efecto beneficioso significativo, aunque pequeño, en cuanto al PEF matinal, pero no hubo ningún beneficio significativo en otros resultados de valoración del asma.<sup>235</sup> En un estudio de pacientes adultos con asma sintomática pero sin síntomas de ERGE, el tratamiento con dosis altas de inhibidores de bomba de protones no redujo los síntomas asmáticos ni las exacerbaciones.<sup>236</sup> En general, los efectos beneficiosos de los inhibidores de la bomba de protones en el asma parecen limitarse a los pacientes que presentan tanto reflujo sintomático como síntomas respiratorios durante la noche.<sup>237</sup> Otras opciones de tratamiento son los fármacos con efectos sobre la motilidad y los cambios del estilo de vida. En resumen, el reflujo sintomático debe ser tratado, pero los pacientes con un asma mal controlada no deben recibir tratamiento antirreflujo a menos que tengan un reflujo sintomático (nivel de evidencia A). Existen pocos datos relativos a niños con síntomas asmáticos y síntomas de ERGE.<sup>238,239</sup>

## **Ansiedad y depresión**

### **Manifestaciones clínicas**

Los trastornos psiquiátricos, y en especial los trastornos depresivos y de ansiedad, tienen una mayor prevalencia en las personas con asma.<sup>240</sup> La comorbilidad psiquiátrica se asocia también a un peor control de los síntomas asmáticos y una menor adherencia a la medicación, así como a una peor calidad de vida relacionada con el asma.<sup>241</sup> Los síntomas de ansiedad y depresión se han asociado a un aumento de las exacerbaciones y las visitas de urgencia relacionadas con el asma.<sup>242</sup> Las crisis de angustia (ataques de pánico) pueden malinterpretarse como asma.

### **Diagnóstico**

Aunque existen varios instrumentos para la detección sistemática de la sintomatología ansiosa y depresiva en atención primaria, la mayoría de ellos no han sido validados en poblaciones asmáticas. Las dificultades para diferenciar la ansiedad o la depresión de los síntomas asmáticos pueden conducir, pues, a un error diagnóstico. Es importante estar alerta respecto a la posible depresión y/o ansiedad en las personas con asma, sobre todo cuando hay antecedentes previos de estos trastornos. En los casos en los que sea apropiado, los pacientes deben ser remitidos a psiquiatras o evaluados con un instrumento diagnóstico psiquiátrico específico para la enfermedad, con objeto de identificar posibles casos de depresión y/o ansiedad.

### **Tratamiento**

Se han realizado pocos ensayos de buena calidad del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la ansiedad o la depresión en pacientes con asma, y los resultados son poco uniformes. En una revisión Cochrane de 15 ensayos controlados y aleatorizados de intervenciones psicológicas en adultos con asma se incluyó la terapia cognitivo-conductual, la psicoeducación, la relajación y la biorretroacción.<sup>243</sup> Los resultados relativos a la ansiedad fueron contradictorios y ninguno de los estudios observó diferencias significativas con el tratamiento en cuanto a la depresión. Se ha descrito que los tratamientos farmacológicos y la terapia cognitivo-conductual<sup>244</sup> tienen un cierto potencial en los pacientes con asma; sin embargo, la evidencia actualmente existente es limitada, con un número de estudios reducido y problemas metodológicos.

## **Alergia alimentaria y anafilaxis**

### **Manifestaciones clínicas**

En casos muy poco frecuentes, la alergia alimentaria es un desencadenante de los síntomas asmáticos (<2% de las personas con asma). En los pacientes con reacciones alérgicas (anafilaxis) inducidas por alimentos y confirmadas, el asma coexistente es un factor de riesgo importante para la aparición de reacciones más graves e incluso mortales. La anafilaxis inducida por alimentos se manifiesta a menudo en forma de un asma con peligro para la vida.<sup>77</sup> En un análisis de 63 muertes por anafilaxis que se produjeron en los Estados Unidos se observó que en casi todos los casos había antecedentes previos de asma; los cacahuets y los frutos secos de árboles fueron los alimentos responsables más frecuentes.<sup>245</sup> En un estudio del Reino Unido de 48 muertes por anafilaxis se observó que la mayor parte de los pacientes recibían tratamiento regular por asma y que, en la mayoría de ellos, el asma estaba mal controlada.<sup>246</sup>

### **Diagnóstico**

En los pacientes con alergia alimentaria confirmada, es importante realizar una evaluación para la detección del asma. Los niños con alergias alimentarias presentan un aumento al cuádruple en la probabilidad de sufrir asma, en comparación con los niños sin alergia alimentaria.<sup>247</sup> Los pacientes en los que se sospecha una alergia o intolerancia alimentarias deben ser remitidos a un especialista para la evaluación de la alergia. Ello puede incluir las pruebas de alergia apropiadas, como las pruebas de punción cutánea y/o análisis de IgE específicas en sangre. A veces puede ser necesario el uso de exposiciones a alimentos bajo una supervisión cuidadosa.

### **Tratamiento**

A los pacientes que presentan una alergia alimentaria confirmada que comporta un riesgo de anafilaxis se les debe enseñar el uso y deben disponer de un autoinyector de adrenalina en todo momento. Dichos pacientes, y sus familiares, deben recibir una formación respecto a las estrategias adecuadas de evitación de alimentos, y en las historias clínicas debe incluirse una alarma indicativa de alto riesgo. Es especialmente importante asegurarse de que el asma esté bien controlada, de que dispongan de un plan de acción escrito, así como de que comprendan la diferencia entre asma y anafilaxis; y los pacientes deben ser examinados de manera regular.

## **Rinitis, sinusitis y pólipos nasales**

### **Manifestaciones clínicas**

La evidencia existente respalda claramente la existencia de una relación entre las enfermedades de las vías aéreas altas y bajas.<sup>248</sup> La mayor parte de los pacientes con asma, tanto alérgica como no alérgica, tienen una rinitis simultánea, y un 10–40% de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma.<sup>249</sup> Según cuál sea la sensibilización y la exposición, la rinitis alérgica puede ser estacional (por ejemplo, polen de ambrosía o de gramíneas), perenne (por ejemplo, alérgenos de ácaros) o intermitente (por ejemplo, animales con pelaje).<sup>248</sup>

La rinitis se define como una irritación e inflamación de la mucosa de la nariz. La rinitis alérgica puede acompañarse de síntomas oculares (conjuntivitis). La rinosinusitis se define como una inflamación de la nariz y los senos paranasales que se caracteriza por más de dos síntomas, incluidos los de obstrucción nasal y/o secreción nasal (goteo nasal anterior/posterior).<sup>250</sup> Otros síntomas pueden consistir en dolor/presión facial y/o una reducción o pérdida del olfato.

La sinusitis es muy poco frecuente en ausencia de rinitis.

La rinosinusitis se define como aguda cuando los síntomas tienen una duración <12 semanas con una resolución completa, y se considera crónica cuando los síntomas se producen la mayor parte de los días durante al menos 12 semanas, sin una resolución completa. La rinosinusitis crónica es un trastorno inflamatorio de los senos paranasales que engloba dos entidades clínicamente diferenciadas: rinosinusitis crónica sin poliposis nasal y rinosinusitis crónica con poliposis nasal.<sup>251</sup> La heterogeneidad de la rinosinusitis crónica puede explicar la amplia diversidad existente en las tasas de prevalencia en la población general, que van del 1% al 10% sin pólipos y el 4% con pólipos. La rinosinusitis crónica se asocia a un asma más grave, sobre todo en los pacientes con pólipos nasales.<sup>252</sup>

### **Diagnóstico**

La rinitis puede clasificarse como alérgica o no alérgica según se demuestre o no una sensibilización alérgica. La variación de los síntomas según la estación o con la exposición ambiental (por ejemplo, animales con pelaje) sugiere una rinitis alérgica. Debe disponerse de una exploración de las vías aéreas altas en los pacientes con asma grave.

## **Tratamiento**

Las guías basadas en la evidencia (Allergic Rhinitis in Asthma, ARIA)<sup>253</sup> recomiendan el empleo de corticosteroides intranasales para el tratamiento de la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica. En los estudios de base poblacional, el tratamiento de la rinitis con corticosteroides intranasales se asocia a una menor necesidad de hospitalización y de visitas en servicios de urgencias en relación con el asma.<sup>254</sup> Sin embargo, no hay estudios controlados con placebo en los que se haya evaluado sistemáticamente el efecto de un tratamiento y manejo adecuados de la rinosinusitis crónica sobre el control del asma.<sup>253</sup>

## **MANEJO DEL ASMA EN POBLACIONES O CONTEXTOS ESPECIALES**

Este apartado incluye unos consejos breves acerca del manejo del asma en poblaciones o contextos especiales en que puede ser necesario modificar el abordaje terapéutico habitual. Véase también el apartado *Diagnóstico de síntomas respiratorios en poblaciones especiales* del Capítulo 1 (p9).

### **Adolescentes**

#### **Manifestaciones clínicas**

La asistencia de los adolescentes con asma debe tener en cuenta los rápidos cambios físicos, emocionales, cognitivos y sociales que se producen durante la adolescencia. El control del asma puede mejorar o empeorar, aunque la remisión del asma se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino que en el femenino.<sup>255</sup> Las conductas exploratorias y de asunción de riesgos, como el tabaquismo, se producen con mayor frecuencia en los adolescentes con enfermedades crónicas que en los adolescentes sanos.

#### **Tratamiento**

La OMS ha publicado unos principios generales para el manejo de la enfermedad crónica en adolescentes.<sup>256</sup> Debe apoyarse a los adolescentes y a sus padres/cuidadores en la transición hacia el automanejo del asma por parte del propio adolescente. Esto puede comportar la transición de un centro de salud pediátrico a uno de adultos. Durante las consultas, la entrevista con el adolescente debe realizarse por separado de la de los padres/cuidadores, con objeto de que puedan comentarse en privado y acordando la confidencialidad cuestiones sensibles como el tabaquismo, la adherencia y la salud mental. La información y las estrategias de automanejo deben individualizarse para ajustarlas a la fase de desarrollo psicosocial y al deseo de autonomía del paciente; los adolescentes se centran a menudo en los resultados a corto plazo más que en los de largo plazo. Debe utilizarse un enfoque empático para identificar las creencias y conductas que pueden ser obstáculos para un tratamiento óptimo; por ejemplo, a los adolescentes les pueden preocupar las repercusiones del tratamiento en sus capacidades físicas o sexuales. Las pautas de medicación deben ajustarse a las necesidades y al estilo de vida del adolescente, y deben disponerse revisiones regulares, con objeto de poder ajustar la pauta de medicación a las necesidades cambiantes del paciente. Se les debe proporcionar información acerca de recursos locales y servicios de apoyo adaptados para individuos jóvenes, cuando se disponga de ellos.

### **Broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE)**

#### **Manifestaciones clínicas**

La actividad física constituye un estímulo importante para la generación de síntomas asmáticos en muchos pacientes, y es habitual que los síntomas y la broncoconstricción empeoren tras el cese del ejercicio. Sin embargo, la dificultad respiratoria o las sibilancias durante el ejercicio pueden estar relacionadas también con la obesidad o la mala forma física, o con comorbilidades u otros trastornos alternativos, como la disfunción de cuerdas vocales.<sup>16</sup>

#### **Tratamiento**

Se ha publicado una guía para la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE).<sup>16</sup> La farmacoterapia puede reducir sustancialmente la BIE. Si los únicos síntomas del paciente son los que se producen durante o después del ejercicio, y no hay otros factores de riesgo para las exacerbaciones, es suficiente una estrategia de uso según las necesidades de un SABA inhalado antes del ejercicio o para aliviar los síntomas aparecidos después de éste<sup>16</sup> (nivel de evidencia A). Sin embargo, con el uso regular (más de una vez al día), se desarrolla una tolerancia a los efectos protectores de los agonistas beta<sub>2</sub> inhalados para la BIE. Los LTRA o las cromonas son posibilidades alternativas para el tratamiento previo al ejercicio (nivel de evidencia A).<sup>16</sup> El entrenamiento y un precalentamiento suficiente reducen la incidencia y la gravedad de la BIE<sup>16</sup> (nivel de evidencia A).

En los pacientes con síntomas asmáticos no relacionados con el ejercicio, o que presentan algún factor de riesgo para las exacerbaciones, se recomienda un tratamiento de control regular con ICS o LTRA y ello conduce generalmente a una reducción de la BIE<sup>16</sup> (nivel de evidencia A). La BIE irruptiva indica un asma mal controlada, y un aumento del nivel del tratamiento de control (después de verificar la técnica de uso del inhalador y la adherencia) conduce generalmente a una reducción de los síntomas relacionados con el ejercicio. En los pacientes que continúan presentando BIE a pesar de que el asma está, por lo demás, bien controlada, puede utilizarse un SABA o un LTRA antes del ejercicio o para aliviar los síntomas que aparecen después de este (nivel de evidencia A).

## **Deportistas**

### **Manifestaciones clínicas**

Los deportistas, y en especial los de competición de alto nivel, presentan un aumento de la prevalencia de diversos trastornos respiratorios, en comparación con los no deportistas. Tienen una prevalencia superior de asma, BIE, rinitis alérgica o no alérgica, tos crónica, disfunción de cuerdas vocales e infecciones respiratorias recurrentes. La hiperreactividad de las vías aéreas es frecuente en los deportistas de élite, a menudo sin que refieran síntomas. El asma en los deportistas de élite se caracteriza a menudo por una menor correlación entre los síntomas y la función pulmonar; volúmenes pulmonares y flujos espiratorios superiores; menos infiltración eosinofílica de las vías aéreas; mayor dificultad en el control de los síntomas; y una cierta mejoría de la disfunción de las vías aéreas tras el cese del entrenamiento.

### **Tratamiento**

Deben comentarse con el deportista las medidas preventivas para evitar una exposición elevada a contaminantes atmosféricos, alérgenos (si hay sensibilización) y niveles de cloro de las piscinas, sobre todo durante los periodos de entrenamiento. Los deportistas deben evitar el entrenamiento en condiciones extremas de frío o contaminación (nivel de evidencia C), y deben documentarse los efectos de cualquier ensayo terapéutico de medicaciones para el asma. Se aconseja un tratamiento antiinflamatorio adecuado, especialmente con ICS; la reducción al mínimo del uso de agonistas beta<sub>2</sub> será útil para evitar la aparición de tolerancia.<sup>16</sup> Puede obtenerse información sobre el tratamiento del asma inducida por el ejercicio en los deportistas en el Joint Task Force Report elaborado por la European Respiratory Society, la European Academy of Allergy and Clinical Immunology y GA(2)LEN<sup>257</sup> así como en la página web de la World Anti-Doping Agency ([www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)).

## **Embarazo**

### **Manifestaciones clínicas**

El control del asma se modifica a menudo durante el embarazo; en aproximadamente una tercera parte de las mujeres, los síntomas asmáticos se agravan, en una tercera parte mejoran y en el tercio restante se mantienen inalterados.<sup>258</sup> Las exacerbaciones son frecuentes en el embarazo, sobre todo durante el segundo trimestre.<sup>80</sup> Las exacerbaciones y el mal control del asma durante el embarazo pueden deberse a cambios mecánicos u hormonales, o a la interrupción o reducción de las medicaciones destinadas al tratamiento del asma a causa de la preocupación de la madre y/o el profesional de la salud. Las mujeres embarazadas parecen ser especialmente sensibles a los efectos de las infecciones respiratorias virales, incluida la gripe. Las exacerbaciones y el mal control de los síntomas se asocian a un peor resultado clínico tanto para el hijo (parto pretérmino, bajo peso al nacer, aumento de la mortalidad perinatal) como para la madre (preeclampsia).<sup>80</sup> Si el asma está bien controlada a todo lo largo del embarazo el aumento del riesgo de complicaciones maternas o fetales es escaso o nulo.<sup>32</sup>

### **Tratamiento**

Aunque hay una preocupación general respecto al uso de cualquier medicación en el embarazo, las ventajas del tratamiento activo del asma en el embarazo superan ampliamente a los posibles riesgos de las medicaciones de control y sintomáticas habituales<sup>32</sup> (nivel de evidencia A). Por este motivo, el uso de medicamentos para alcanzar un buen control de los síntomas y prevenir las exacerbaciones está justificado, a pesar de que no se haya demostrado de forma inequívoca su seguridad en el embarazo. El uso de ICS, agonistas beta<sub>2</sub>, montelukast o teofilina no se asocia a un aumento de la incidencia de anomalías fetales.<sup>259</sup> Los ICS previenen las exacerbaciones del asma durante el embarazo<sup>32,260,261</sup> (nivel de evidencia A), y la interrupción de los ICS durante el embarazo constituye un factor de riesgo significativo para las exacerbaciones<sup>80</sup> (nivel de evidencia A). Un estudio ha descrito que el tratamiento bajo guía de FENO mensual en el embarazo se asoció a una menor frecuencia de exacerbaciones y un mejor resultado fetal, en comparación con lo observado al utilizar un algoritmo basado en el ACQ;<sup>262</sup> sin

embargo, dado el diseño del algoritmo de control, los resultados no pueden compararse con las recomendaciones de tratamiento actuales. Globalmente, dada la evidencia existente en el embarazo respecto a los resultados adversos de las exacerbaciones<sup>32</sup> (nivel de evidencia A) y respecto a la seguridad de la dosis habitual de ICS y LABA<sup>259</sup> (nivel de evidencia A), debe darse una baja prioridad a la reducción del nivel de tratamiento (aunque sea siguiendo una guía) hasta después del parto (nivel de evidencia D).

A pesar de la falta de evidencias que respalden los efectos adversos del tratamiento del asma en el embarazo, muchas mujeres y médicos continúan estando preocupados por ello.<sup>263</sup> A las pacientes asmáticas embarazadas se les debe explicar que el asma mal controlada y las exacerbaciones comportan un riesgo para el niño muy superior al que suponen los tratamientos actuales para el asma. Los recursos de educación sanitaria respecto al manejo del asma durante el embarazo (por ejemplo, <sup>264</sup>) pueden aportar una mayor tranquilización.

Durante las exacerbaciones agudas del asma, las mujeres embarazadas pueden tener una menor probabilidad de ser tratadas adecuadamente, en comparación con las no embarazadas.<sup>80</sup> Para evitar la hipoxia fetal, es importante tratar de manera agresiva las exacerbaciones agudas durante el embarazo, utilizando SABA, oxígeno y la administración temprana de corticosteroides sistémicos.

## **Asma ocupacional**

### ***Manifestaciones clínicas***

En el contexto laboral, la rinitis precede a menudo a la aparición del asma (véase en p9 el diagnóstico del asma ocupacional). Una vez el paciente está sensibilizado a un alérgeno ocupacional, el nivel de exposición necesario para inducir los síntomas puede ser extremadamente bajo; las exacerbaciones resultantes pasan a ser cada vez más graves, y con la exposición continuada, pueden producirse síntomas persistentes y una limitación irreversible del flujo aéreo.<sup>28</sup>

### ***Tratamiento***

Puede consultarse una información detallada en las guías basadas en la evidencia sobre el manejo del asma ocupacional.<sup>28</sup> A todos los pacientes con asma de inicio en el adulto se les debe preguntar por los antecedentes laborales y otras exposiciones (nivel de evidencia A). La identificación temprana y eliminación de los sensibilizantes ocupacionales y el hecho de apartar a los pacientes sensibilizados de cualquier exposición adicional son aspectos importantes del manejo del asma ocupacional (nivel de evidencia A). Los intentos de reducir la exposición ocupacional no han dado resultado, sobre todo en los contextos industriales.<sup>28</sup> Puede conseguirse una reducción al mínimo de la sensibilización al látex, con una relación coste-efectividad favorable, mediante el empleo de guantes hipoalergénicos y sin polvos en vez de los guantes de látex con polvos.<sup>28</sup> Los pacientes en los que se sospecha o se ha confirmado un asma ocupacional deben ser remitidos a una evaluación y asesoramiento expertos, si se dispone de ello, dadas las consecuencias económicas y legales que tiene el diagnóstico (nivel de evidencia A).

## **Ancianos**

### ***Manifestaciones clínicas***

La función pulmonar disminuye generalmente con el mayor tiempo de evolución del asma y con el avance de la edad, debido a la rigidez de la pared torácica, la reducción de la función de los músculos respiratorios, la pérdida de retracción elástica y el remodelado de la pared de las vías aéreas. Los pacientes ancianos pueden no notificar los síntomas asmáticos, y pueden atribuir la dificultad respiratoria a un hecho normal en la edad avanzada o a comorbilidades como la enfermedad cardiovascular y la obesidad.<sup>265-267</sup> La comorbilidad de artritis puede contribuir a reducir la capacidad de ejercicio y la mala forma física, y puede dificultar el uso del dispositivo inhalador. Los costes del asma pueden ser mayores en los pacientes ancianos, debido a las tasas más altas de hospitalización y a los costes de la medicación.<sup>266</sup>

### ***Tratamiento***

Las decisiones acerca del manejo del asma en los ancianos con esta enfermedad deben tener en cuenta tanto los objetivos habituales de control de los síntomas y minimización de los riesgos, como la influencia de las comorbilidades, los tratamientos simultáneos y la falta de capacidad de automanejo.<sup>265,266</sup> Los datos existentes sobre la eficacia de las medicaciones para el asma en los ancianos son limitados, ya que estos pacientes con excluidos con frecuencia de los grandes ensayos clínicos. Los efectos secundarios de los agonistas beta<sub>2</sub>, como la cardiotoxicidad, y los efectos secundarios de los corticosteroides, como la equimosis cutánea, la osteoporosis y las cataratas, son más frecuentes en los ancianos que en los adultos jóvenes.<sup>265</sup>



El aclaramiento de teofilina se reduce también.<sup>265</sup> A los pacientes ancianos se les debe preguntar por todas las demás medicaciones que están utilizando, incluidas las gotas oftálmicas, y deben tenerse en cuenta todas las posibles interacciones farmacológicas. Factores como la artritis, la debilidad muscular, el deterioro visual y el flujo inspiratorio deben tenerse en cuenta al elegir los dispositivos inhaladores para los pacientes ancianos,<sup>266,268</sup> y debe verificarse la técnica de uso del inhalador en cada visita. Los pacientes ancianos pueden tener dificultades con las pautas de medicación complejas, y debe evitarse la prescripción de múltiples dispositivos inhaladores si es posible. Pueden ser necesarias versiones impresas en letra grande de la información escrita como la de los planes de acción para el asma. Los pacientes con un deterioro cognitivo pueden necesitar un cuidador que les ayude en el uso de las medicaciones para el asma. Para el diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con un solapamiento de asma-EPOC, véase el Capítulo 5, p73.

## **Cirugía y asma**

### **Manifestaciones clínicas**

No hay evidencia alguna que indique un aumento del riesgo perioperatorio en la población general con asma.<sup>269</sup> Sin embargo, hay un aumento del riesgo en los pacientes con EPOC,<sup>269</sup> y esto puede ser aplicable también a los pacientes con asma que presentan un FEV<sub>1</sub> reducido. La incidencia de broncoespasmo perioperatorio grave en los pacientes con asma es baja, pero su aparición puede poner en peligro la vida.<sup>270</sup>

### **Tratamiento**

Para la cirugía electiva, preoperatoriamente debe prestarse una atención meticulosa a la obtención de un buen control del asma, tal como se detalla en otro lugar de este capítulo, sobre todo en los pacientes con un asma más grave, síntomas no controlados, antecedentes de exacerbaciones o una limitación fija del flujo aéreo<sup>270</sup> (nivel de evidencia B). En los pacientes que requieren intervenciones de urgencia, los riesgos de practicarla sin haber alcanzado antes un buen control del asma deben compararse con la necesidad de una cirugía inmediata. Los pacientes tratados con dosis altas de ICS a largo plazo o que han recibido OCS durante más de 2 semanas a lo largo de los 6 meses previos deben recibir perioperatoriamente hidrocortisona ya que presentan un riesgo de crisis suprarrenal en el contexto de una intervención quirúrgica<sup>271</sup> (nivel de evidencia B). Los problemas intraoperatorios más inmediatos relativos al manejo del asma se revisan detalladamente en otro lugar.<sup>270</sup> En todos los pacientes es importante mantener un tratamiento de control regular a todo lo largo del periodo perioperatorio.

## **Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico**

### **Manifestaciones clínicas**

El curso clínico y la evolución de la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA, anteriormente denominada asma inducida por ácido acetilsalicílico) están bien establecidos.<sup>272</sup> Empieza con una congestión nasal y anosmia, y progresa a una rinosinusitis crónica con pólipos nasales que vuelven a crecer rápidamente tras la cirugía. Posteriormente aparece el asma y la hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Tras la ingestión de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se produce una crisis asmática aguda en el plazo de entre unos minutos y 1-2 horas. Generalmente se acompaña de rinorrea, obstrucción nasal, irritación conjuntival y una rubefacción escarlata en la cabeza y cuello; y a veces puede progresar a un broncoespasmo grave, shock, pérdida del conocimiento y paro respiratorio.<sup>273,274</sup> La EREA es más probable que se asocie a una baja función pulmonar y un asma grave.<sup>275</sup>

### **Diagnóstico**

Los antecedentes de exacerbación tras la ingestión de ácido acetilsalicílico u otros AINE sugieren claramente una EREA. La prueba de exposición a ácido acetilsalicílico (oral, bronquial o nasal) es el patrón de referencia para el diagnóstico<sup>276,277</sup> ya que no disponemos de pruebas *in vitro* fiables, pero las pruebas de exposición orales a ácido acetilsalicílico solamente deben realizarse en un centro especializado que disponga de medios de reanimación cardiorrespiratoria, dado el alto riesgo de que se produzcan reacciones graves.<sup>276,277</sup> Las pruebas de exposición bronquiales (inhalatorias) y nasales con acetilsalicilato de lisina son más seguras que la exposición oral y pueden realizarse de manera segura en centros de alergia.<sup>277,278</sup>

### **Tratamiento**

Los pacientes con EREA deben evitar el empleo de ácido acetilsalicílico o productos que contengan AINE u otras medicaciones que inhiban la ciclooxigenasa-1 (COX-1), pero ello no previene la progresión de la enfermedad. Cuando está

indicado un AINE por otros trastornos médicos, puede considerarse el empleo de un inhibidor COX-2 (por ejemplo, celocoxib o etoricoxib), o de paracetamol (acetaminofén),<sup>279</sup> bajo la supervisión y observación por parte de un profesional de la salud apropiado durante al menos 2 horas después de la administración<sup>280</sup> (nivel de evidencia B). Los ICS son la piedra angular del tratamiento del asma en la EREA, pero a veces son necesarios OCS; los LTRA pueden ser útiles también <sup>277,281</sup> (nivel de evidencia B). Una opción adicional es la desensibilización, que puede realizarse bajo una asistencia especializada en una clínica ambulatoria o un hospital.<sup>282</sup> La desensibilización al ácido acetilsalicílico seguida de un tratamiento diario con este fármaco pueden mejorar significativamente los síntomas globales y la calidad de vida, reducir la formación de pólipos nasales e infecciones sinusales, reducir la necesidad de OCS y de cirugía sinusal, y mejorar las puntuaciones nasales y asmáticas.<sup>277</sup>

### **Asma difícil de tratar y asma grave**

Aunque la mayoría de los pacientes pueden alcanzar el objetivo de un asma bien controlada, el asma de algunos pacientes no se controla bien ni siquiera con un tratamiento óptimo.<sup>95</sup> El término “*difícil de tratar*” se utiliza para los pacientes en los que hay factores persistentes, como comorbilidades, mala adherencia y exposición a alérgenos, que dificultan el buen control del asma. El “*asma refractaria o resistente al tratamiento*” hace referencia a los pacientes con un diagnóstico de asma confirmado, en los que los síntomas o las exacerbaciones continúan estando mal controlados a pesar del empleo de dosis altas de ICS más un segundo tratamiento de control, como LABA (y/o corticosteroides sistémicos) y del tratamiento de las comorbilidades, o pacientes en los que se produce un deterioro del control del asma cuando se reduce el nivel de tratamiento. El *asma grave* incluye a los pacientes con asma refractaria y a aquellos en los que la respuesta al tratamiento de las comorbilidades es incompleto.<sup>110</sup>

### **Diagnóstico**

Los factores que deben evaluarse y abordarse en los pacientes un asma no controlada, antes de aceptar que tienen un asma grave, se indican en el Recuadro 2-4 (p22). La confirmación del diagnóstico es importante, ya que en un 12–50% de las personas en las que se asume la presencia de un asma grave, el asma no resulta ser el diagnóstico correcto.<sup>283</sup> Las estrategias para la confirmación del diagnóstico de asma en los pacientes que están recibiendo ya un tratamiento de control se muestran en el Recuadro 1-4 (p10).

### **Manifestaciones clínicas**

Muchas personas con asma grave o difícil de tratar presentan síntomas asmáticos frecuentes o persistentes, exacerbaciones frecuentes, pérdida de la función pulmonar persistente, un deterioro sustancial de la calidad de vida, y comorbilidades molestas como la ansiedad y la depresión.<sup>110,284</sup> Existe una notable heterogeneidad en las manifestaciones clínicas e inflamatorias del asma grave, y varios estudios han identificado grupos de pacientes con manifestaciones características como asma alérgica grave de inicio temprano; asma corticodependiente no atópica de inicio tardío con obstrucción fija de vías aéreas; y mujeres obesas ancianas con asma de inicio tardío.<sup>5,6,126,283</sup> Hasta la fecha, tan solo se han identificado unas pocas vías biológicas sobre las que se pueda actuar de manera específica,<sup>7,133,134</sup> pero este es un campo de investigación activa.

### **Tratamiento**

Remitir a los pacientes con asma grave a un profesional de la salud con un conocimiento experto en el manejo del asma puede ser útil para la investigación y el tratamiento. Deben considerarse otras posibles exploraciones diagnósticas adicionales en los pacientes en los que se sospecha un asma grave, y los tratamientos o estrategias adicionales pueden facilitar su manejo, tal como se muestra en el Recuadro 3-14.

Cuando se han tenido en cuenta y abordado las posibles razones de una falta de respuesta al tratamiento, puede ser necesario aceptar un nivel de compromiso en el control del asma y comentarlo con el paciente, para evitar un sobretratamiento inútil (con los consiguientes costes y posibles efectos secundarios) (nivel de evidencia D). En estos casos el objetivo es reducir al mínimo las exacerbaciones y la necesidad de intervenciones médicas de urgencia al tiempo que se alcanza un nivel tan alto como sea posible de control de los síntomas.<sup>110</sup> Esto debe alcanzarse con la menor alteración posible de las actividades y con el menor número posible de síntomas diarios y efectos secundarios.<sup>110</sup>

### Recuadro 3-14. Estudio diagnóstico y manejo del asma grave

#### Exploraciones diagnósticas en el asma grave

- **Confirmación del diagnóstico de asma:** es preciso considerar la disfunción de vías aéreas altas, la EPOC simultánea y las infecciones respiratorias recurrentes como diagnósticos alternativos o factores que contribuyan a producir los síntomas persistentes (Recuadro 1-3, p8).<sup>110</sup>
- **Búsqueda de posibles comorbilidades:** como sinusitis crónica, obesidad, ERGE, apnea obstructiva del sueño y trastornos psicológicos o psiquiátricos, que puedan empeorar el control del asma o contribuir a producir los síntomas. La capacidad de obtener una mejora del asma grave mediante el tratamiento de las comorbilidades continúa sin haberse confirmado (véase 'Manejo de las comorbilidades', p47).<sup>110</sup>
- **Verificación de la técnica de uso del inhalador y de la adherencia a la medicación:** el uso incorrecto del inhalador<sup>71</sup> y la mala adherencia<sup>285</sup> son las razones más frecuentes del fracaso del tratamiento para alcanzar un buen control del asma (véase Recuadro 3-11 p42, Recuadro 3-12 p44), y se observan también en el asma grave. En el asma difícil de tratar, la adherencia y los resultados de salud pueden mejorar con una intervención global que fomente la adherencia.<sup>286</sup>
- **Búsqueda de una exposición ambiental persistente a alérgenos o sustancias tóxicas:** estos desencadenantes, si están presentes en el domicilio o en el lugar de trabajo deben ser abordados y eliminados siempre que sea posible (véase el Recuadro 3-8 y el Apéndice Capítulo 6).

#### Manejo del asma grave

Hay muy pocos pacientes que sean completamente resistentes a los corticosteroides, por lo que los ICS continúan siendo la base del tratamiento del asma difícil de tratar. Otras opciones terapéuticas adicionales son las siguientes:

- **Optimización de la dosis de ICS/LABA:** algunos pacientes pueden responder a dosis de ICS más altas que las habitualmente recomendadas para un uso general<sup>287</sup> (nivel de evidencia B). Sin embargo, esto comporta un riesgo de efectos secundarios sistémicos;<sup>283</sup> después de algunos meses debe intentarse una optimización de la dosis mediante una reducción escalonada lenta a intervalos de 3-6 meses; véase el Recuadro 3-7 (p37) (nivel de evidencia D).
- **Corticosteroides orales:** algunos pacientes con asma grave pueden obtener un efecto beneficioso con el empleo de dosis bajas de mantenimiento del tratamiento de OCS<sup>283</sup> (nivel de evidencia D), pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos secundarios a largo plazo. Debe realizarse una vigilancia del riesgo de osteoporosis inducida por corticosteroides, y a los pacientes en los que se prevé un tratamiento durante  $\geq 3$  meses se les debe proporcionar un consejo respecto a estilo de vida relevante y se les debe prescribir tratamiento para la prevención de la osteoporosis (cuando ello sea apropiado).<sup>176</sup>
- **Tratamientos adicionales sin determinación del fenotipo:** otras medicaciones de control adicionales, como teofilina o los LTRA, aunque se han sugerido para el asma grave, parecen aportar un beneficio limitado en el escaso número de estudios existentes al respecto. En pacientes seleccionados con unos síntomas no controlados y una limitación persistente del flujo aéreo a pesar del empleo de dosis moderadas-altas de ICS y LABA, el tratamiento adicional con el broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada tiotropio\*, mostró una mejoría de la función pulmonar y una disminución del uso de medicación sintomática.<sup>288</sup>
- **Tratamiento guiado por el esputo:** en centros con un conocimiento experto específico en cuanto a la inducción y el análisis del esputo, el ajuste del tratamiento del asma grave basado en los eosinófilos en esputo puede permitir reducir la dosis de corticosteroides y/o la frecuencia de las exacerbaciones<sup>130</sup> (nivel de evidencia A).
- **Tratamiento adicional guiado por el fenotipo:** los pacientes con asma grave pueden obtener un beneficio con la determinación del fenotipo para establecer categorías como asma alérgica grave, asma exacerbada por el ácido acetilsalicílico o asma eosinofílica.<sup>5,6,126,283</sup> En los pacientes con asma alérgica grave con elevación de los niveles de IgE puede ser útil el tratamiento anti-IgE<sup>289</sup> (nivel de evidencia A), y los LTRA pueden dar resultado en los pacientes en los que se observa una sensibilidad al ácido acetilsalicílico<sup>280</sup> (nivel de evidencia B).
- **Intervenciones no farmacológicas:** la termoplastia bronquial puede ser útil en pacientes seleccionados con asma grave (nivel de evidencia B),<sup>90</sup> pero serán necesarios más estudios para identificar su eficacia y seguridad a largo plazo en poblaciones con asma grave más amplias<sup>110</sup> (véase el Apéndice Capítulo 6). Son importantes los ensayos cuidadosamente controlados ya que se ha observado un importante efecto placebo en los estudios realizados hasta la fecha.<sup>90</sup> El tratamiento a gran altitud<sup>283</sup> (nivel de evidencia C) o las intervenciones psicológicas<sup>290</sup> (nivel de evidencia C) pueden ser útiles en los pacientes con asma grave. No se ha establecido el lugar que deben ocupar estos tratamientos y estrategias en el asma grave.<sup>110</sup>

\*Este tratamiento no aparece en las recomendaciones del Recuadro 3-5 puesto que no ha sido autorizado todavía para el asma por ningún organismo regulador importante.



## **Capítulo 4.**

# **Manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones**

## PUNTOS CLAVE

- Las exacerbaciones representan un agravamiento agudo o subagudo de los síntomas y la función pulmonar respecto al estado habitual del paciente o, en algunos casos, la forma de presentación inicial del asma. Se utilizan también con frecuencia los términos “episodios”, “ataques” o “asma aguda grave”, pero tienen un significado variable. Para los comentarios con los pacientes se prefiere el término “brote”.
- Los pacientes que presentan un aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma deben ser identificados y señalados para realizar exámenes con mayor frecuencia.
- El manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones forman parte de un espectro continuo, que va del automanejo por parte del propio paciente con un plan de acción escrito para el asma, al tratamiento de los síntomas más graves en atención primaria, el servicio de urgencias y el hospital.
- Se debe proporcionar a todos los pacientes un plan de acción escrito para el asma que sea apropiado para su nivel de control del asma y conocimientos básicos de salud, de manera que puedan saber cómo identificar y responder a un empeoramiento del asma.
  - El plan de acción debe incluir cuándo y cómo cambiar las medicaciones sintomáticas y de control, utilizar corticosteroides orales y acceder a la asistencia médica si los síntomas no responden al tratamiento.
  - A los pacientes que presentan un deterioro rápido se les debe recomendar que acudan a un centro de asistencia aguda o que consulten a su médico de forma inmediata.
  - El plan de acción puede basarse en cambios de los síntomas o (tan solo en el caso de los adultos) en el flujo espiratorio máximo.
- En los pacientes que acuden inicialmente a un centro de atención primaria o de asistencia aguda con una exacerbación:
  - La evaluación de la gravedad de la exacerbación debe basarse en el grado de disnea, la frecuencia respiratoria, la frecuencia del pulso, la saturación de oxígeno y la función pulmonar, al tiempo que se inicia un tratamiento con un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) y oxigenoterapia.
  - Debe disponerse un traslado inmediato a un centro de asistencia aguda si hay signos de exacerbación grave, o a cuidados intensivos, si el paciente está amodorrado, confuso o presenta un tórax silente. Mientras se traslada al paciente, se le debe administrar tratamiento con SABA, oxígeno controlado y corticosteroides sistémicos.
  - El tratamiento debe iniciarse con la administración repetida de SABA (en la mayor parte de los pacientes, mediante un inhalador dosificador presurizado y cámara de inhalación), la introducción temprana de corticosteroides orales y un flujo de oxígeno controlado si se dispone de ello. Debe evaluarse la respuesta de los síntomas, la saturación de oxígeno y la función pulmonar al cabo de 1 hora.
  - El tratamiento con bromuro de ipratropio se recomienda tan solo para las exacerbaciones graves.
  - Debe contemplarse el uso de sulfato de magnesio por vía intravenosa en los pacientes con exacerbaciones graves que no responden al tratamiento inicial.
  - No se recomienda de manera sistemática la radiografía de tórax.
  - Las decisiones relativas a la hospitalización deben basarse en el estado clínico, la función pulmonar, la respuesta al tratamiento, los antecedentes recientes y anteriores de exacerbaciones, y la capacidad de tratamiento domiciliario.
  - Antes de que el paciente se vaya a su casa, debe disponerse la continuación del tratamiento. Ello debe incluir el inicio de un tratamiento de control o el aumento de la dosis del tratamiento de control ya en uso, durante 2-4 semanas, y la reducción de la medicación sintomática a un uso según las necesidades.
- No deben prescribirse antibióticos de manera sistemática para las exacerbaciones asmáticas.
- Disponer un seguimiento temprano después de cualquier exacerbación, con independencia del modo en el que haya sido tratada.
  - Revisar el control de los síntomas y los factores de riesgo de futuras exacerbaciones que presenta el paciente.
  - En la mayor parte de los pacientes, prescribir un tratamiento de control regular para reducir el riesgo de nuevas exacerbaciones. Continuar con las dosis aumentadas de medicación de control durante 2-4 semanas.
  - Verificar la técnica de uso del inhalador y la adherencia.

Respecto al manejo de las exacerbaciones asmáticas en niños de 5 años o menos, véase el Capítulo 6, p98.

## PERSPECTIVA GENERAL

### Definición de las exacerbaciones del asma

Las exacerbaciones del asma son episodios caracterizados por un aumento progresivo de los síntomas de dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión torácica y disminución progresiva de la función pulmonar, es decir, constituyen un cambio respecto al estado habitual del paciente que es suficiente como para requerir una modificación del tratamiento.<sup>14</sup> Las exacerbaciones pueden producirse en pacientes con un diagnóstico preexistente de asma o bien, ocasionalmente, como forma de presentación inicial del asma. Las exacerbaciones suelen producirse en respuesta a la exposición a un agente externo (por ejemplo, una infección viral de las vías respiratorias altas, polen o contaminación) y/o por una mala adherencia a la medicación de control; sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que presentan una manifestación más aguda y sin exposición a factores de riesgo conocidos.<sup>291</sup> Pueden producirse exacerbaciones graves en los pacientes con un asma leve o bien controlada.<sup>9,141</sup>

### Terminología relativa a las exacerbaciones

El término académico “*exacerbación*” se emplea con frecuencia en la literatura científica y clínica si bien en los estudios de base hospitalaria se hace referencia con mayor frecuencia al “*asma grave aguda*”. Sin embargo, el término “*exacerbación*” no es apropiado para el uso en la práctica clínica, ya que a muchos pacientes les resulta difícil pronunciarlo y recordarlo.<sup>292,293</sup> El término “*brote*” es más sencillo y transmite la sensación de que el asma está presente aun cuando no haya síntomas. El término “*ataque*” lo emplean muchos pacientes y profesionales de la salud, pero con significados muy diversos, y puede no ser percibido como algo que incluye un empeoramiento gradual.<sup>292,293</sup> En la literatura pediátrica, se utiliza con frecuencia el término “*episodio*”, pero no se sabe cuál es la comprensión que tienen del término los padres/cuidadores.

### Identificación de los pacientes con riesgo de muerte relacionada con el asma

Además de los factores que se sabe que aumentan el riesgo de exacerbaciones asmáticas (Recuadro 2-2, p17), algunas manifestaciones están asociadas de manera específica a un aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma (Recuadro 4-1). La presencia de uno o varios de estos factores de riesgo debe ser rápidamente identificable en la historia clínica, y a estos pacientes se les debe recomendar que soliciten asistencia médica urgente de manera temprana en el curso de una exacerbación.

#### Recuadro 4-1. Factores que aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma

- Antecedentes de asma casi mortal con necesidad de intubación y ventilación mecánica<sup>294</sup>
- Hospitalización<sup>294</sup> o visita de urgencia por asma en el año anterior
- Uso actual o haber suspendido recientemente el uso de corticosteroides orales (un indicador de la gravedad del episodio)<sup>294</sup>
- No estar utilizando actualmente corticosteroides inhalados<sup>70,294</sup>
- Uso excesivo de SABA, especialmente el uso de más de un cartucho de salbutamol (o su equivalente) al mes<sup>81,295</sup>
- Antecedentes de enfermedad psiquiátrica o de problemas psicosociales<sup>74</sup>
- Mala adherencia a las medicaciones para el asma y/o mala adherencia (o inexistencia de) plan de acción escrito para el asma<sup>74</sup>
- Alergia alimentaria en un paciente con asma<sup>246,296</sup>

## DIAGNÓSTICO DE LAS EXACERBACIONES

Las exacerbaciones representan un cambio de los síntomas y la función pulmonar respecto al estado habitual del paciente.<sup>14</sup> La disminución del flujo aéreo espiratorio puede cuantificarse mediante la determinación de la función pulmonar, por ejemplo mediante el flujo espiratorio máximo (PEF) o el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>),<sup>297</sup> en comparación con los valores previos de función pulmonar del paciente o los valores predichos. En el contexto agudo, estas determinaciones son indicadores de la gravedad de la exacerbación más fiables que los síntomas. Sin embargo, la frecuencia de los síntomas puede ser una medida del inicio de una exacerbación más sensible que el PEF.<sup>298</sup>

Una minoría de los pacientes pueden percibir mal los síntomas y experimentar una disminución significativa de la función pulmonar sin que haya un cambio sintomático perceptible.<sup>99,100,108</sup> Esta situación afecta especialmente a los pacientes con antecedentes de asma casi mortal y parece darse también con mayor frecuencia en los varones.

Las exacerbaciones graves pueden poner en peligro la vida del paciente y su tratamiento requiere una evaluación cuidadosa y una supervisión estricta. A los pacientes con exacerbaciones graves se les debe recomendar que consulten de inmediato al profesional de la salud que les atiende, o bien, según cuál sea la organización de los servicios locales de salud, que acudan al centro más próximo que preste asistencia urgente a pacientes con aguda asma.

## **AUTOMANEJO DE LAS EXACERBACIONES CON UN PLAN DE ACCIÓN ESCRITO PARA EL ASMA**

A todos los pacientes con asma se les debe proporcionar una educación sanitaria respecto al automanejo guiado, tal como se describe en el Capítulo 3 (p42), que incluirá la vigilancia de los síntomas y/o la función pulmonar, un plan de acción escrito para el asma, y una revisión regular por parte de un profesional de la salud.<sup>113</sup> (Por lo que respecta a los niños de 5 años o menos, véase el Capítulo 6, p97.)

### **Opciones de tratamiento para los planes de acción escritos para el asma**

Un plan de acción escrito para el asma ayuda a los pacientes a identificar el agravamiento del asma y responder adecuadamente a ello. El plan debe incluir instrucciones específicas para el paciente respecto a los cambios en las medicaciones sintomáticas y de control, la forma de utilizar los corticosteroides orales (OCS) si son necesarios (Recuadro 4-2) y cuándo y cómo acceder a la asistencia médica. Los criterios para iniciar un aumento de la medicación de control variarán de un paciente a otro. En los pacientes que reciben un tratamiento de mantenimiento convencional que incluye ICS, generalmente debe aumentarse el tratamiento cuando se produce un cambio importante respecto al nivel habitual de control del asma del paciente, por ejemplo, si los síntomas asmáticos interfieren en las actividades normales o si el PEF ha disminuido en >20% durante más de 2 días.<sup>220</sup>

### **Agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta inhalados**

La administración repetida de broncodilatadores agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) inhalados proporciona un alivio sintomático temporal hasta que cesa la causa del agravamiento de los síntomas o ha transcurrido el tiempo suficiente para que el aumento del tratamiento de control produzca efecto. La necesidad de utilizar dosis repetidas durante más de 1-2 días señala que es preciso revisar, y posiblemente aumentar, el tratamiento de control si no se ha hecho ya. Esto resulta especialmente importante si ha habido una falta de respuesta al aumento del uso de tratamiento agonista beta<sub>2</sub>. Aunque se ha estudiado el uso del agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada y efecto rápido formoterol en el tratamiento aplicado en servicios de urgencias para el asma aguda,<sup>299</sup> su empleo en un inhalador aparte ha dejado de recomendarse en el asma, para evitar la posibilidad de que se use sin el empleo simultáneo de corticosteroides inhalados (ICS).

### **Corticosteroides inhalados**

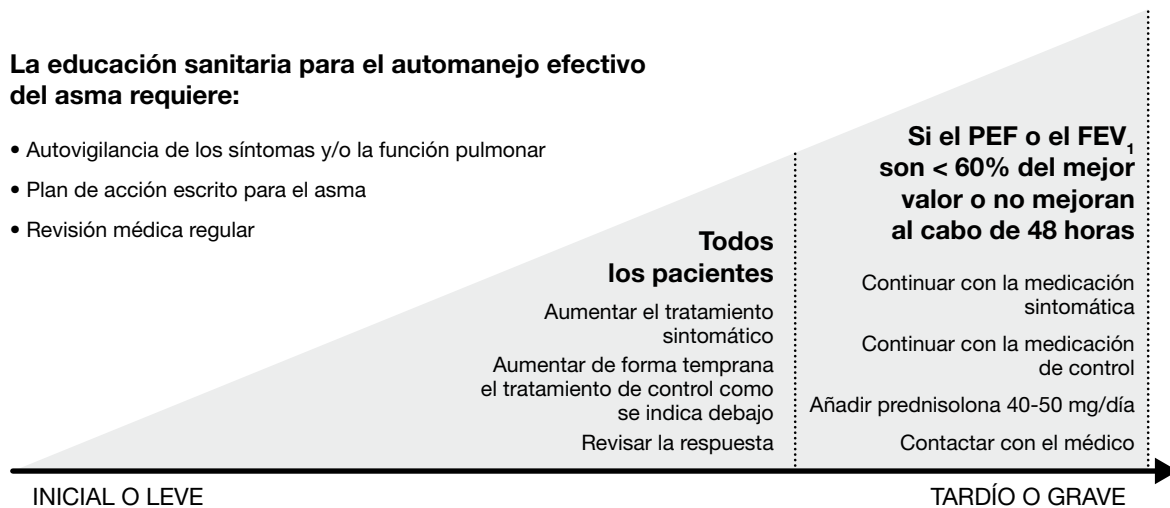
En una revisión sistemática de estudios sobre el automanejo, los planes de acción en los que se aumentaba al menos al doble la dosis de ICS se asociaron a un mejor resultado clínico y a una reducción de la utilización de recursos de asistencia sanitaria.<sup>220</sup> En ensayos controlados con placebo, un aumento temporal al doble de la dosis de ICS no resultó eficaz<sup>300</sup> (nivel de evidencia A); sin embargo, el tiempo transcurrido antes de aumentar la dosis de ICS (media 5–7 días<sup>301,302</sup>) puede haber contribuido a ello. Tan solo se ha realizado un estudio pequeño de aumento al doble de la dosis de ICS en niños.<sup>303</sup> Están apareciendo evidencias en adultos<sup>304</sup> y en niños pequeños<sup>305</sup> que indican que una dosis superior de ICS podría ser útil para prevenir la progresión del empeoramiento del asma a una exacerbación grave. Los pacientes que aumentaron al cuádruple la dosis de ICS (hasta alcanzar una media de 2000 mcg/día de equivalentes de BDP) después de que el PEF hubiera disminuido de manera significativa tuvieron una menor probabilidad de necesitar OCS.<sup>306</sup> En pacientes adultos con un deterioro agudo, las dosis altas de ICS durante 7–14 días (500–1600 mcg de equivalentes de BDP-HFA) tuvieron un efecto equivalente al de una tanda breve de OCS<sup>304</sup> (nivel de evidencia A).

### **Combinación de dosis bajas de ICS (budesónida o beclometasona) con LABA de inicio rápido (formoterol)**

La combinación de un LABA de inicio de acción rápido (formoterol) con dosis bajas de ICS (budesónida o beclometasona) en un solo inhalador para utilizarlo como tratamiento de control y también como medicación sintomática es eficaz para mejorar el control del asma,<sup>129</sup> y en los pacientes en riesgo, reduce las exacerbaciones que requieren OCS y las hospitalizaciones<sup>156-158</sup> (nivel de evidencia A). El inhalador de la combinación de ICS/formoterol puede utilizarse hasta alcanzar una dosis máxima total de formoterol de 72 mcg en un día (nivel de evidencia A). El efecto beneficioso aportado por esta pauta de tratamiento en la prevención de las exacerbaciones parece deberse a la intervención en una *fase muy temprana* del empeoramiento del asma.<sup>158</sup> Esta pauta de tratamiento es eficaz también para reducir las exacerbaciones en los niños de 4–11 años,<sup>307</sup> (nivel de evidencia B), pero no ha sido aprobada para este grupo de edad en muchos países. Este enfoque terapéutico no debe intentarse con otros tratamientos de control combinados que utilizan un LABA de inicio de acción más lento, ni cuando se carece de evidencias que indiquen la eficacia y la seguridad de la pauta de tratamiento.



**Recuadro 4-2. Automanejo del empeoramiento del asma en adultos y adolescentes con un plan de acción escrito para el asma**



Medicación	Cambio a corto plazo (1-2 semanas) para el agravamiento del asma	Nivel de evidencia
<b>Aumentar el tratamiento sintomático habitual:</b>		
Agonista beta <sub>2</sub> de acción corta (SABA)	Aumentar la frecuencia de uso de SABA Para los pMDI, añadir cámara de inhalación	A
Dosis bajas de ICS/formoterol*	Aumentar la frecuencia de uso de medicación sintomática (máximo total de formoterol 72 mcg/día)	A
<b>Aumentar el tratamiento de control habitual:</b>		
ICS/formoterol* de mantenimiento y sintomático	Continuar el mantenimiento con ICS/formoterol y aumentar el tratamiento sintomático con ICS/formoterol según las necesidades* (máximo total de formoterol 7s mcg/día)	A
Mantenimiento con ICS y uso de SABA como tratamiento sintomático	Aumentar los ICS a al menos el doble; considerar un aumento de los ICS a una dosis alta (máximo 2000 mcg/día de equivalentes de BDP)	B
Mantenimiento con ICS/formoterol y uso de SABA como tratamiento sintomático	Aumentar al cuádruple el mantenimiento con ICS/formoterol (máximo total de formoterol 72 mcg/día)	B
Mantenimiento con ICS/salmeterol y uso de SABA como tratamiento sintomático	Pasar al nivel de dosis superior de la formulación de ICS/salmeterol, o considerar la adición de un inhalador de ICS aparte (hasta un máximo total de 2000 mcg/día de equivalentes de BDP)	D
<b>Añadir corticosteroides orales y contactar con el médico</b>		
OCS (prednisona o prednisona)	Añadir OCS para las exacerbaciones graves (por ejemplo, PEF o FEV <sub>1</sub> < 60% del mejor valor personal o el valor predicho) o el paciente no responde al tratamiento en 48 horas	A
	<i>Adultos:</i> prednisona 1 mg/kg/día (máximo 50 mg) generalmente durante 5-7 días. <i>Niños:</i> 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) generalmente durante 3-5 días	D
	No es necesaria una reducción gradual si los OCS se prescriben durante < 2 semanas	B

BDP: dipropionato de beclometasona; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ICS: corticosteroide inhalado; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta. Las opciones se indican por orden de evidencia.

\*Pauta de tratamiento de mantenimiento y sintomático de ICS/formoterol: dosis baja de budesónida o beclometasona con formoterol. Esta pauta no ha sido aprobada para niños de edad <12 años en muchos países.

### **Otros tratamientos de control con combinaciones de ICS/LABA**

En los adultos que utilizan una combinación de ICS/LABA como medicación de control de mantenimiento en dosis fijas, la dosis de ICS puede aumentarse mediante la adición de un inhalador de ICS por separado<sup>304</sup> (nivel de evidencia D). Serán necesarias más investigaciones para estandarizar esta estrategia.

### **Antagonistas de receptores de leucotrienos**

En los pacientes que utilizan un antagonista de receptores de leucotrieno (LTRA) como tratamiento de control, no hay estudios específicos respecto a cómo abordar el empeoramiento del asma. Debe aplicarse el juicio del clínico (nivel de evidencia D).

### **Corticosteroides orales**

En la mayor parte de los pacientes, el plan de acción escrito para el asma debe proporcionar instrucciones respecto a cuándo y cómo iniciar el empleo de OCS. Habitualmente se utiliza una tanda corta de OCS (por ejemplo, 40–50 mg/día, por lo general durante 5–7 días,<sup>304</sup> nivel de evidencia B) en los pacientes que:

- No responden a un aumento de la medicación sintomática y de la medicación de control durante 2–3 días
- Sufren un deterioro rápido o presentan un PEF o FEV<sub>1</sub> <60% de su mejor valor personal o del valor predicho
- Tienen antecedentes de exacerbaciones graves súbitas

En los niños de 6–11 años, la dosis recomendada de OCS es de 1–2 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg/día (nivel de evidencia B), generalmente durante 3–5 días. Los pacientes deben contactar con su médico si empiezan a tomar OCS (nivel de evidencia D).

### **Revisión de la respuesta**

Los pacientes deben consultar a su médico inmediatamente o acudir a una unidad de asistencia aguda si el asma continúa empeorando a pesar de seguir las instrucciones de su plan de acción escrito para el asma, o si se produce un agravamiento súbito del asma.

### **Seguimiento después de una exacerbación tratada por el propio paciente**

Después de una exacerbación abordada por el paciente con automanejo, el paciente debe consultar al profesional de atención primaria para una revisión semiurgente (por ejemplo, en un plazo de 1–2 semanas), con objeto de que se realice una evaluación del control de los síntomas y de otros factores de riesgo adicionales para las exacerbaciones (Recuadro 2-2, p17), y para identificar la posible causa de la exacerbación. Debe revisarse el plan de acción escrito para el asma para verificar si se adecúa a las necesidades del paciente. El tratamiento de control de mantenimiento puede reanudarse generalmente, volviendo a los niveles previos, 2–4 semanas después de la exacerbación (nivel de evidencia D), salvo que los datos clínicos sugieran que la exacerbación se ha producido sobre un trasfondo de mal control del asma a largo plazo. En este caso, siempre que se haya verificado la técnica de uso del inhalador y la adherencia, está indicado un aumento de un paso en el tratamiento (Recuadro 3-5, p31).

## MANEJO DE LAS EXACERBACIONES ASMÁTICAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

### Evaluación de la gravedad de la exacerbación

Debe realizarse una anamnesis dirigida breve y una exploración física relevante al tiempo que se inicia de inmediato el tratamiento, y los resultados deben registrarse en la historia clínica. Si el paciente presenta signos de una exacerbación grave o que pone en peligro la vida del paciente, debe iniciarse un tratamiento con SABA, oxigenoterapia controlada y corticosteroides sistémicos, al tiempo que se dispone el traslado urgente del paciente a un centro de asistencia aguda, en donde se disponga con mayor facilidad de medios de vigilancia y conocimiento experto. Las exacerbaciones más leves pueden tratarse generalmente en un contexto de atención primaria, según cuáles sean los recursos y el conocimiento experto disponibles.

### Anamnesis

La anamnesis debe incluir lo siguiente:

- Momento de inicio y causa (si se conoce) de la exacerbación actual
- Gravedad de los síntomas asmáticos, incluida cualquier limitación del ejercicio o alteración del sueño
- Cualquier síntoma de anafilaxis
- Cualquier factor de riesgo para la muerte relacionada con el asma (Recuadro 4-1, p59)
- Todas las medicaciones sintomáticas y de control actuales, incluidas las dosis y dispositivos prescritos, el patrón de adherencia, cualquier cambio reciente de la dosis y la respuesta al tratamiento actual

### Exploración física

La exploración física debe evaluar lo siguiente:

- Signos de gravedad de la exacerbación (Recuadro 4-3, p64) y constantes vitales (por ejemplo, nivel de conciencia, temperatura, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, capacidad de completar frases, uso de la musculatura accesoria, sibilancias)
- Factores de complicación (por ejemplo, anafilaxis, neumonía, neumotórax)
- Signos de otros trastornos alternativos que pudieran explicar la dificultad respiratoria aguda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, disfunción de vías aéreas altas, inhalación de cuerpo extraño o embolia pulmonar)

### Mediciones objetivas

- Pulsioximetría. Los niveles de saturación <90% en los niños o los adultos señalan la necesidad de un tratamiento agresivo
- PEF en los pacientes de más de 5 años (Recuadro 4-3, p64)

### Tratamiento de las exacerbaciones en atención primaria

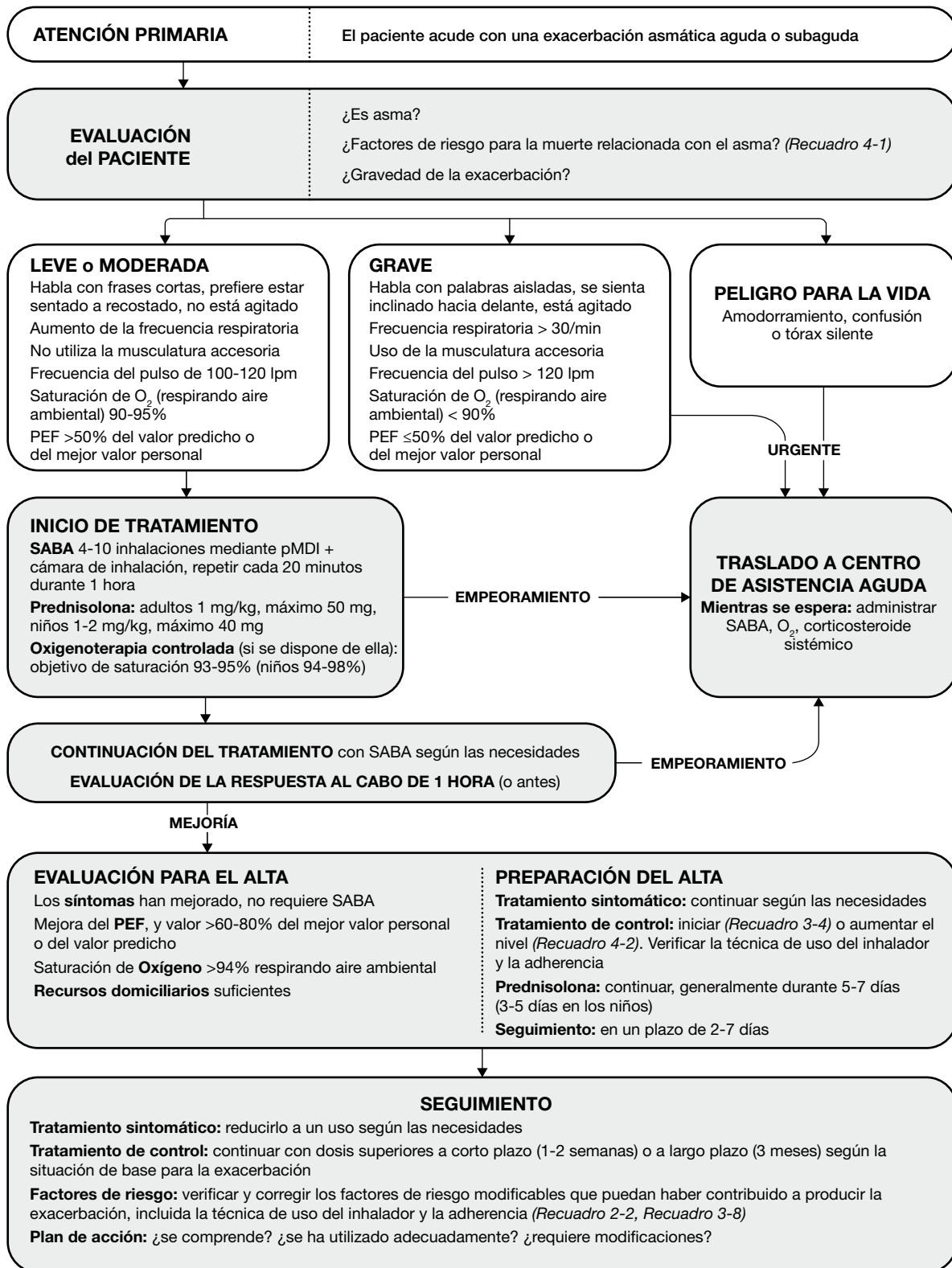
Los principales tratamientos iniciales son la administración repetida de broncodilatadores inhalados de acción corta, la introducción temprana de los corticosteroides sistémicos y la oxigenoterapia de flujo controlado.<sup>297</sup> El objetivo es aliviar rápidamente la obstrucción del flujo aéreo y la hipoxemia, abordar la fisiopatología inflamatoria subyacente y prevenir las recaídas.

### Agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta inhalados

En las exacerbaciones de leves a moderadas, la administración repetida de SABA inhalados (hasta 4–10 inhalaciones cada 20 minutos durante la primera hora) suele ser la forma más efectiva y eficiente de alcanzar una reversión rápida de la limitación del flujo aéreo<sup>308</sup> (nivel de evidencia A). Después de la primera hora, la dosis de SABA necesaria varía entre 4–10 inhalaciones cada 3–4 horas y 6–10 inhalaciones cada 1–2 horas o una frecuencia de uso superior. No es necesaria la administración adicional de SABA si hay una buena respuesta al tratamiento inicial (por ejemplo, PEF >60–80% del valor predicho o del mejor valor personal durante 3-4 horas).

La administración de SABA mediante un pMDI con cámara de inhalación produce una mejoría de la función pulmonar similar a la administración con un nebulizador<sup>308</sup> (nivel de evidencia A); sin embargo, en estos estudios no se incluyó a pacientes con asma *grave*. La forma de administración con una mejor relación coste-efectividad es el empleo de un pMDI con cámara de inhalación,<sup>309</sup> siempre que el paciente sea capaz de utilizar este dispositivo. Dada la carga estática que tienen las cámaras de inhalación de plástico, deben prelavarse con detergente y secarse al aire para que estén preparadas para un uso inmediato; si no se dispone de una cámara de inhalación pretratada, debe utilizarse una cámara nueva que se cebará con al menos 20 inhalaciones de salbutamol antes del uso.<sup>310</sup>

Recuadro 4-3. Manejo de las exacerbaciones asmáticas en atención primaria



O<sub>2</sub>: oxígeno; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

### **Oxigenoterapia de flujo controlado (si se dispone de ello)**

La oxigenoterapia debe ajustarse en función de la pulsioximetría (si se dispone de ella) para mantener la saturación de oxígeno en valores del 93–95% (94–98% en los niños de 6–11 años). La oxigenoterapia controlada o ajustada proporciona mejores resultados clínicos que la oxigenoterapia de flujo alto al 100%<sup>311-313</sup> (nivel de evidencia B). No debe omitirse el oxígeno si no se dispone de oximetría, pero es preciso mantener una vigilancia del paciente para la detección de un posible deterioro, somnolencia o fatiga.

### **Corticosteroides sistémicos**

Los OCS deben administrarse de inmediato, sobre todo si el estado del paciente se deteriora o si ha incrementado ya las medicaciones sintomática y de control antes de acudir (nivel de evidencia B). La dosis recomendada en los adultos es de 1 mg de prednisona/kg/día o su equivalente hasta un máximo de 50 mg/día, y 1–2 mg/kg/día en los niños de 6–11 años hasta un máximo de 40 mg/día. Los OCS deben mantenerse generalmente durante 5–7 días<sup>314,315</sup> (nivel de evidencia B).

### **Medicación de control**

Los pacientes a los que se ha prescrito ya una medicación de control deben recibir recomendaciones respecto al aumento de la dosis en las 2-4 semanas siguientes, tal como se resumen en el Recuadro 4-2 (p61). Los pacientes que no están tomando en ese momento medicación de control deben iniciar generalmente un tratamiento regular que contenga ICS, puesto que una exacerbación que requiere asistencia médica indica que el paciente presenta un aumento de riesgo de futuras exacerbaciones (Recuadro 2-2, p17).

### **Antibióticos (no recomendado)**

La evidencia existente no respalda un papel de los antibióticos en las exacerbaciones asmáticas a menos que exista una evidencia clara de infección pulmonar (por ejemplo, fiebre y esputo purulento o signos radiográficos de neumonía). Debe aplicarse un tratamiento agresivo con corticosteroides antes de plantear el empleo de antibióticos.

### **Revisión de la respuesta**

Durante el tratamiento, los pacientes deben ser objeto de una vigilancia estricta y debe ajustarse el tratamiento en función de la respuesta. Los pacientes que acuden con signos de una exacerbación grave o que pone en peligro la vida (Recuadro 4-3, p64), los que no responden al tratamiento y aquellos cuyo estado se continúa deteriorando deben ser trasladados de inmediato a un centro de asistencia aguda. Los pacientes con poca respuesta o con una respuesta lenta al tratamiento con SABA deben ser objeto de una vigilancia estricta.

En muchos pacientes, la función pulmonar puede ser objeto de vigilancia después de iniciado el tratamiento con SABA. El tratamiento adicional debe continuar hasta que los valores de PEF o FEV<sub>1</sub> se estabilizan o (a poder ser) vuelven al mejor nivel previo del paciente. Entonces puede tomarse la decisión de si enviar al paciente a su domicilio o trasladarlo a un centro de asistencia aguda.

### **Seguimiento**

Las medicaciones de alta deben incluir un tratamiento sintomático según las necesidades, OCS y, en la mayoría de los pacientes, un tratamiento de control regular. Antes del alta deben revisarse la técnica de uso del inhalador y la adherencia. Debe concertarse una visita de seguimiento para al cabo de 2–7 días, según cuál sea el contexto clínico y social.

En la visita de revisión, el profesional de la salud deberá evaluar el nivel de control de los síntomas y los factores de riesgo del paciente; explorar la posible causa de la exacerbación; y revisar el plan de acción escrito para el asma (o proporcionar uno al paciente si no lo tiene ya). Generalmente puede restablecerse el nivel previo del tratamiento de control de mantenimiento 2–4 semanas después de la exacerbación, a menos que esta haya sido precedida por síntomas indicativos de un asma mal controlada de forma crónica. En este caso, siempre que se haya verificado la técnica de uso del inhalador y la adherencia, está indicado un aumento de un paso en el tratamiento (Recuadro 3-5, p31).

## MANEJO DE LAS EXACERBACIONES ASMÁTICAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Las exacerbaciones graves del asma son emergencias médicas que ponen en peligro la vida del paciente, y lo más seguro es tratarlas en un contexto de asistencia aguda, como por ejemplo un servicio de urgencias (Recuadro 4-4). El manejo del asma en la unidad de cuidados intensivos queda fuera del ámbito de este informe y se remite al lector a una revisión exhaustiva reciente.<sup>316</sup>

### Evaluación

#### Anamnesis

Debe realizarse una breve anamnesis y exploración física al tiempo que se inicia de forma inmediata el tratamiento.

- Momento de inicio y causa (si se conoce) de la exacerbación actual
- Gravedad de los síntomas asmáticos, incluida cualquier limitación del ejercicio o alteración del sueño
- Cualquier síntoma de anafilaxis
- Factores de riesgo para la muerte relacionada con el asma (Recuadro 4-1, p59)
- Todas las medicaciones sintomáticas y de control actuales, incluidas las dosis y dispositivos prescritos, el patrón de adherencia, cualquier cambio reciente de la dosis y la respuesta al tratamiento actual

#### Exploración física

La exploración física debe evaluar lo siguiente:

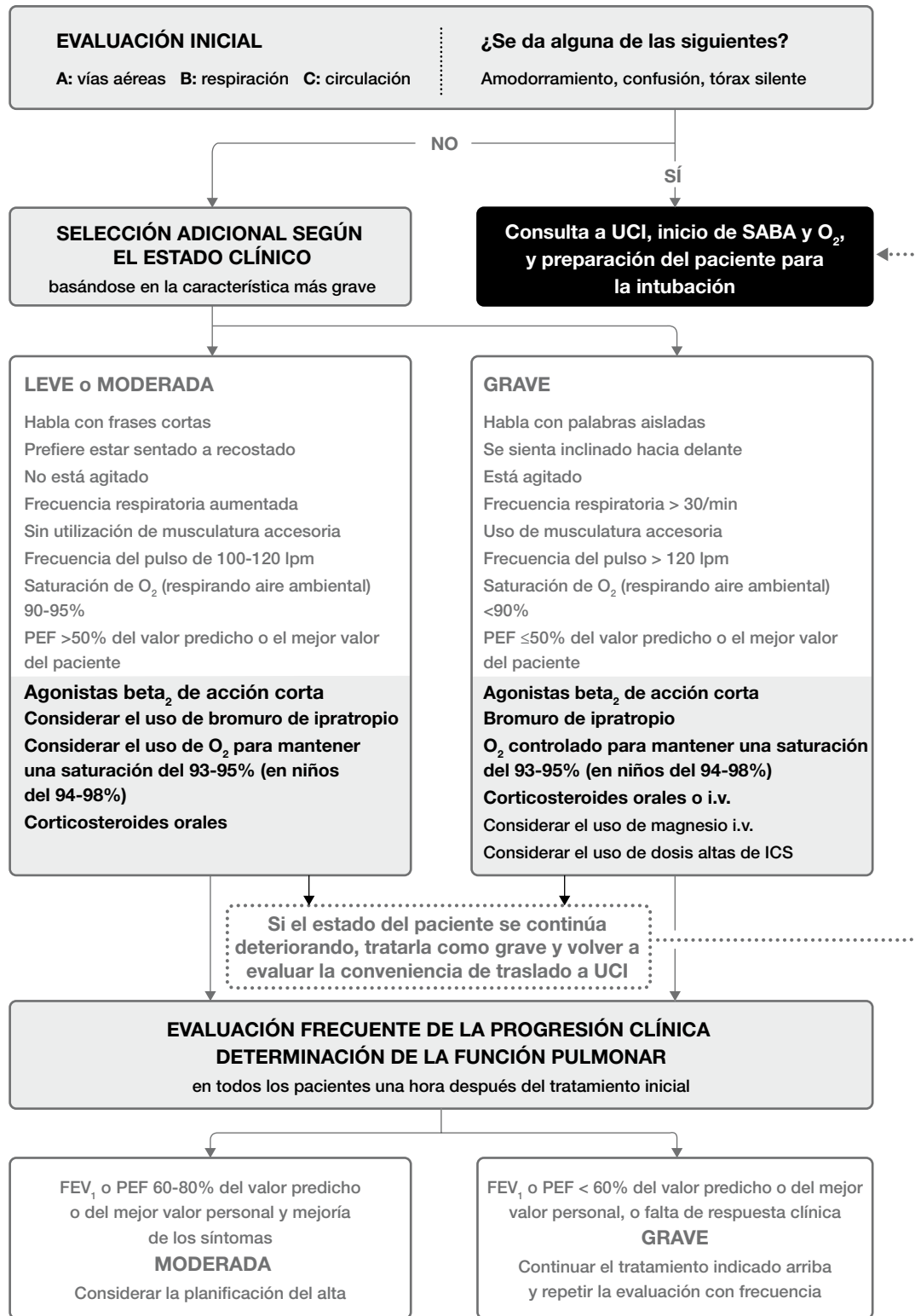
- Signos de gravedad de la exacerbación (Recuadro 4-4) y constantes vitales (por ejemplo, nivel de conciencia, temperatura, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, capacidad de completar frases, uso de la musculatura accesoria)
- Factores de complicación (por ejemplo, anafilaxis, neumonía, atelectasias, neumotórax o neumomediastino)
- Signos de otros trastornos alternativos que pudieran explicar la dificultad respiratoria aguda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, disfunción de vías aéreas altas, inhalación de cuerpo extraño o embolia pulmonar)

#### Evaluaciones objetivas

También son necesarias evaluaciones objetivas ya que la exploración física por sí sola puede no indicar la gravedad de la exacerbación.<sup>317,318</sup> Sin embargo, es en los pacientes, y no en sus valores analíticos, en lo que debe centrarse el tratamiento.

- *Medición de la función pulmonar:* se recomienda vivamente su uso. Si es posible, y sin que ello retrase indebidamente el tratamiento, debe registrarse el PEF o el FEV<sub>1</sub> antes de iniciar el tratamiento, si bien la espirometría puede no ser posible en niños con asma aguda. Debe determinarse la función pulmonar al cabo de una hora y luego a intervalos hasta que se haya alcanzado una respuesta clara al tratamiento o se haya producido una estabilización.
- *Saturación de oxígeno:* debe ser objeto de una vigilancia estricta, preferiblemente mediante pulsioximetría. Esto resulta especialmente útil en los niños que no son capaces de realizar la determinación del PEF. En los niños, la saturación de oxígeno es normalmente >95%, y la saturación <92% es un predictor de la necesidad de hospitalización<sup>319</sup> (nivel de evidencia C). Los niveles de saturación <90% en los niños o los adultos señalan la necesidad de un tratamiento agresivo. Si la urgencia clínica lo permite, debe determinarse la saturación antes de iniciar la oxigenoterapia, o 5 minutos después de retirar el oxígeno o cuando la saturación se estabiliza.
- *No son necesarias determinaciones sistemáticas de la gasometría arterial:*<sup>320</sup> debe contemplarse su uso en pacientes con un PEF o FEV<sub>1</sub> <50% del valor esperado, o cuando no hay respuesta al tratamiento inicial o se produce un deterioro del estado del paciente. La oxigenoterapia de flujo controlado debe mantenerse mientras se obtiene la gasometría. Una PaO<sub>2</sub> <60 mmHg (8 kPa) y una PaCO<sub>2</sub> normal o aumentada (especialmente >45 mmHg, 6 kPa) indican una insuficiencia respiratoria. La fatiga y la somnolencia sugieren que la pCO<sub>2</sub> puede estar aumentando y que puede ser necesaria una intervención en las vías aéreas.
- *No se recomienda la obtención sistemática de una radiografía de tórax:* en los adultos, debe contemplarse la obtención de una radiografía de tórax si se sospecha una complicación o un proceso cardiopulmonar alternativo (sobre todo en los pacientes ancianos), así como en los pacientes que no responden al tratamiento en los que un neumotórax puede ser difícil de diagnosticar clínicamente.<sup>321</sup> De igual modo, en los niños no se recomienda la obtención de una radiografía de tórax de forma sistemática, a menos que haya signos físicos que sugieran un neumotórax, una enfermedad parenquimatosa o la inhalación de un cuerpo extraño. Las características que se asocian a un resultado positivo de la radiografía de tórax en los niños son la fiebre, la ausencia de antecedentes familiares de asma y los signos localizados en la exploración pulmonar.<sup>322</sup>

**Recuadro 4-4. Manejo de las exacerbaciones asmáticas en un centro de asistencia aguda, por ejemplo un servicio de urgencias**



ICS: corticosteroides inhalados; UCI: unidad de cuidados intensivos; i.v.: intravenoso; O<sub>2</sub>: oxígeno; PEF: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

## Tratamiento en contextos de asistencia aguda como un servicio de urgencias

Generalmente se administran al mismo tiempo los siguientes tratamientos para alcanzar una mejoría rápida.<sup>323</sup>

### **Oxígeno**

Para alcanzar una saturación de oxígeno arterial del 93–95% (94–98% en los niños de 6–11 años), debe administrarse oxigenoterapia mediante cánulas nasales o mascarilla. En las exacerbaciones graves, una oxigenoterapia de flujo controlado bajo, utilizando pulsioximetría para mantener la saturación en un 93–95%, se asocia a un mejor resultado fisiológico que el empleo de oxigenoterapia de flujo alto al 100%<sup>311-313</sup> (nivel de evidencia B). Sin embargo, no debe omitirse la oxigenoterapia si no se dispone de pulsioximetría (nivel de evidencia D). Una vez estabilizado el paciente, se evaluará la retirada del oxígeno utilizando la oximetría como guía de la necesidad de mantenimiento de la oxigenoterapia.

### **Agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta inhalados**

El tratamiento con SABA inhalados debe administrarse con frecuencia en los pacientes que presentan asma aguda. La forma de administración con una relación coste-efectividad y una eficiencia más favorables es la de un pMDI con una cámara de inhalación<sup>308,309</sup> (nivel de evidencia A). La evidencia al respecto es menos sólida en el caso del asma grave y el asma casi mortal. Las revisiones sistemáticas del uso intermitente frente al uso continuo de SABA nebulizados en el asma aguda han producido resultados contradictorios. En una de ellas no se observaron diferencias significativas de la función pulmonar o los ingresos hospitalarios<sup>324</sup> pero una revisión posterior con la inclusión de estudios adicionales observó una reducción de las hospitalizaciones y una mejor función pulmonar con la nebulización continua en comparación con la intermitente, sobre todo en los pacientes con una peor función pulmonar.<sup>325</sup> En un estudio anterior realizado en pacientes hospitalizados se observó que el tratamiento intermitente a demanda daba lugar a una duración inferior de la hospitalización, el uso de un menor número de nebulizaciones y menos palpitaciones, en comparación con el tratamiento intermitente cada 4 horas.<sup>326</sup> Así pues, un enfoque razonable para el uso de SABA inhalados en las exacerbaciones sería el empleo inicial de un tratamiento continuo, seguido de un tratamiento intermitente a demanda en los pacientes hospitalizados.

No hay ninguna evidencia que respalde el uso sistemático de agonistas beta<sub>2</sub> por vía intravenosa en los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves<sup>327</sup> (nivel de evidencia A).

### **Adrenalina (para la anafilaxis)**

Está indicada la adrenalina (epinefrina) intramuscular, además del tratamiento estándar, en el asma aguda asociada a anafilaxis y angioedema. No está indicada de manera habitual en las demás exacerbaciones asmáticas.

### **Corticosteroides sistémicos**

Los corticosteroides sistémicos aceleran la resolución de las exacerbaciones y previenen las recaídas, y deben utilizarse en todas las exacerbaciones, excepto las más leves, en los adultos, los adolescentes y los niños de 6–11 años.<sup>328-330</sup> (nivel de evidencia A). Cuando sea posible, los corticosteroides sistémicos se administrarán al paciente en el plazo de 1 hora tras la presentación inicial.<sup>329,330</sup> El uso de corticosteroides sistémicos es especialmente importante en el servicio de urgencias si se da alguna de las siguientes circunstancias:

- El tratamiento inicial con SABA no permite alcanzar una mejoría persistente de los síntomas
- La exacerbación se ha producido mientras el paciente estaban tomando OCS
- El paciente tiene antecedentes de exacerbaciones previas que han requerido OCS

*Vía de administración:* la administración oral es igual de efectiva que la intravenosa. Se prefiere la vía oral ya que es más rápida, menos invasiva y menos costosa.<sup>331,332</sup> En los niños, se prefiere una solución oral a los comprimidos. Los OCS requieren al menos 4 horas para producir una mejoría clínica. Pueden administrarse corticosteroides intravenosos cuando los pacientes tienen demasiada disnea para poder deglutir; si el paciente tiene vómitos; o cuando los pacientes necesitan una ventilación no invasiva o intubación. En los pacientes dados de alta del servicio de urgencias, puede ser útil un corticosteroide intramuscular,<sup>333</sup> especialmente si existe preocupación respecto a la adherencia al tratamiento oral.<sup>334</sup>

*Posología:* las dosis diarias de OCS equivalentes a 50 mg de prednisolona en una dosis única matinal, o bien 200 mg de hidrocortisona en tomas fraccionadas, son suficientes en la mayor parte de los pacientes (nivel de evidencia B). En los niños, una dosis de OCS de 1–2 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/día es suficiente.<sup>335</sup>

*Duración:* en los adultos, se ha observado que las tandas de 5 y de 7 días son igual de eficaces que las tandas de 10 y de 14 días, respectivamente,<sup>314,315</sup> y en los niños suele considerarse suficiente una tanda de 3-5 días (nivel de evidencia B).

También puede usarse dexametasona oral durante 2 días, pero existe una preocupación respecto a los efectos secundarios



metabólicos si el tratamiento se mantiene durante más de 2 días.<sup>336</sup> La evidencia obtenida en estudios en los que todos los pacientes utilizaron ICS de mantenimiento después del alta sugiere que no aporta beneficio alguno la reducción gradual de la dosis de OCS, ni a corto plazo<sup>337</sup> ni a lo largo de varias semanas<sup>338</sup> (nivel de evidencia B).

### **Corticosteroides inhalados**

*En el servicio de urgencias:* las dosis altas de ICS administradas en la primera hora siguiente a la presentación inicial reducen la necesidad de hospitalización en los pacientes no tratados con corticosteroides sistémicos<sup>330</sup> (nivel de evidencia A). Cuando se administran además de los corticosteroides sistémicos, la evidencia existente es contradictoria<sup>330</sup> (nivel de evidencia B). Globalmente los ICS son bien tolerados; sin embargo, el coste es un factor importante, y la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento con ICS en el manejo del asma en el servicio de urgencias continúa sin estar clara.

*Al alta para traslado a domicilio:* a la mayoría de los pacientes se les debe prescribir un tratamiento con ICS continuado de forma regular, puesto que la aparición de una exacerbación grave constituye un factor de riesgo para futuras exacerbaciones (nivel de evidencia B) (Recuadro 2-2, p17), y las medicaciones que contienen ICS reducen significativamente el riesgo de muerte relacionada con el asma u hospitalización<sup>144</sup> (nivel de evidencia A). Por lo que respecta a los resultados a corto plazo, como las recaídas con necesidad de ingreso, los síntomas y la calidad de vida, una revisión sistemática no observó diferencias significativas al añadir ICS a los corticosteroides sistémicos después del alta.<sup>339</sup> Sin embargo, se observó alguna evidencia indicativa de que los ICS tras al alta eran igual de eficaces que los corticosteroides sistémicos en las exacerbaciones más leves, si bien los límites de confianza eran amplios.<sup>339</sup> (nivel de evidencia B). El coste puede ser un factor importante en los pacientes que utilizan dosis altas de ICS, y serán necesarios nuevos estudios para determinar el papel que desempeñan.<sup>339</sup>

### **Otros tratamientos**

#### *Bromuro de ipratropio*

En los adultos y los niños con exacerbaciones moderadas-graves, el tratamiento en el servicio de urgencias con SABA e ipratropio, un anticolinérgico de acción corta, se asoció a un menor número de hospitalizaciones y una mejoría superior del PEF y el FEV<sub>1</sub> en comparación con un SABA solo.<sup>340</sup> Sin embargo, en un estudio se observó que, en los niños hospitalizados después de un tratamiento intensivo del asma en el servicio de urgencias, la adición de bromuro de ipratropio nebulizado al SABA nebulizado y los corticosteroides sistémicos no aportó beneficio adicional alguno.<sup>341</sup>

#### *Aminofilina y teofilina*

No debe usarse una administración intravenosa de aminofilina o teofilina en el manejo de las exacerbaciones asmáticas, dado su perfil desfavorable de eficacia y seguridad, y la mayor efectividad y seguridad relativa que muestran los SABA.<sup>342</sup> El empleo de aminofilina intravenosa se asocia a efectos secundarios graves y potencialmente mortales, sobre todo en pacientes que están siendo tratados ya con teofilina de liberación sostenida. En los adultos con exacerbaciones asmáticas graves, el tratamiento adicional con aminofilina no mejora los resultados en comparación con un SABA solo.<sup>342</sup>

#### *Magnesio*

No se recomienda el uso de sulfato de magnesio intravenoso de manera habitual en las exacerbaciones asmáticas; sin embargo, cuando se administra en una sola infusión de 2 g a lo largo de 20 minutos, reduce los ingresos hospitalarios en algunos pacientes, como los adultos con un FEV<sub>1</sub> <25–30% del valor esperado en el momento de la presentación inicial; los adultos y niños que no responden al tratamiento inicial y tienen una hipoxemia persistente; y los niños en los que el FEV<sub>1</sub> no alcanza un 60% del valor predicho después 1 hora de tratamiento<sup>343-345</sup> (nivel de evidencia A). En un amplio ensayo controlado y aleatorizado se observó una ausencia de efectos beneficiosos con la adición de magnesio intravenoso o nebulizado, en comparación con placebo, en la asistencia habitual de las exacerbaciones asmáticas, pero en ese estudio se excluyó a los pacientes con exacerbaciones más graves.<sup>346</sup> El tratamiento de salbutamol nebulizado se administra la mayor parte de las veces en una solución salina normal; sin embargo, también puede administrarse en una solución isotónica de sulfato de magnesio. Aunque la eficacia global de esta medida no está clara, los datos combinados de tres ensayos sugieren una posible mejoría de la función pulmonar en los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves (FEV<sub>1</sub> <50% predicho)<sup>347</sup> (Nivel de evidencia B).

#### *Oxigenoterapia con helio*

Una revisión sistemática de estudios en los que se comparó el empleo de helio-oxígeno con el de aire-oxígeno sugiere que esta intervención carece de utilidad en la asistencia ordinaria (nivel de evidencia B), pero puede plantearse su empleo en pacientes que no responden al tratamiento estándar.<sup>348</sup>

### *Antagonistas de receptores de leucotrienos*

La evidencia que respalda un papel de los LTRA por vía oral o intravenosa en el asma aguda es limitada. En estudios pequeños se ha observado una mejoría de la función pulmonar,<sup>349,350</sup> pero serán necesarios nuevos estudios para determinar la utilidad clínica de estos fármacos.

### *Combinaciones de ICS/LABA*

El papel de estas medicaciones en el servicio de urgencias o en el hospital no está claro. En un estudio se observó que las dosis altas de budesónida/formoterol en pacientes atendidos en el servicio de urgencias y que fueron tratados en todos los casos con prednisolona, tuvieron un perfil de eficacia y seguridad similar al de los SABA.<sup>351</sup> En otro estudio se examinó la adición de salmeterol a los OCS en pacientes hospitalizados, pero el ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente para respaldar una recomendación.<sup>352</sup>

### *Antibióticos (no recomendado)*

La evidencia existente no respalda un papel de los antibióticos en las exacerbaciones asmáticas a menos que exista una evidencia clara de infección pulmonar (por ejemplo, fiebre o esputo purulento o signos radiográficos de neumonía). Debe aplicarse un tratamiento agresivo con corticosteroides antes de plantear el empleo de antibióticos.

### *Sedantes*

La sedación debe evitarse estrictamente durante las exacerbaciones del asma, debido al efecto depresor respiratorio que tienen los fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Se ha descrito una asociación entre el uso de estos fármacos y las muertes por asma evitables.<sup>353,354</sup>

### *Ventilación no invasiva (VNI)*

La evidencia relativa al papel de la VNI en el asma es débil. Una revisión sistemática identificó cinco estudios con un total de 206 participantes con asma aguda grave tratados con VNI o placebo.<sup>355</sup> En dos estudios se observó una ausencia de diferencias en cuanto a la necesidad de intubación endotraqueal pero un estudio observó un menor número de ingresos en el grupo de VNI. No se registró ninguna muerte en ninguno de los dos estudios. Dado el pequeño tamaño de los estudios, no se plantea ninguna recomendación. Si se ensaya la VNI, debe mantenerse una vigilancia estricta del paciente (nivel de evidencia D). No debe intentarse esta intervención en pacientes agitados, y no debe sedarse a los pacientes para aplicar una VNI (nivel de evidencia D).

## **Revisión de la respuesta**

Debe volver a valorarse el estado clínico y la saturación de oxígeno con frecuencia, y el tratamiento posterior se ajustará en función de la respuesta del paciente (Recuadro 4-4, p67). Debe determinarse la función pulmonar al cabo de una hora, es decir, después de los tres primeros tratamientos broncodilatadores, y en los pacientes que sufren un deterioro a pesar del tratamiento intensivo con broncodilatadores y corticoides debe realizarse una nueva evaluación para un posible traslado a la unidad de cuidados intensivos.

## ***Criterios para la hospitalización frente al alta del servicio de urgencias***

Según lo observado en análisis retrospectivos, el estado clínico (incluida la capacidad de mantenerse en decúbito) y la función pulmonar 1 hora después de iniciado el tratamiento son factores predictivos de la necesidad de hospitalización más fiables que el estado del paciente a su llegada.<sup>356,357</sup>

Las recomendaciones de consenso en otro estudio fueron las siguientes:<sup>358</sup>

- Si antes del tratamiento, el FEV<sub>1</sub> o el PEF es <25% del valor predicho o del mejor valor personal, o después del tratamiento el FEV<sub>1</sub> o el PEF es <40% del valor predicho o del mejor valor personal, se recomienda la hospitalización.
- Si la función pulmonar después del tratamiento es de un 40–60% del valor predicho, es posible que pueda darse de alta al paciente después de evaluar sus factores de riesgo (Recuadro 4-1, p59) y la disponibilidad de una asistencia de seguimiento.
- Si la función pulmonar después del tratamiento es >60% del valor predicho o del mejor valor personal, se recomienda el alta después de analizar los factores de riesgo y la disponibilidad de una asistencia de seguimiento.

Otros factores asociados a un aumento de la probabilidad de que sea necesario un ingreso son los siguientes:<sup>359-361</sup>

- Sexo femenino, edad avanzada y raza no blanca.
- Uso de más de ocho inhalaciones de agonista beta<sub>2</sub> en las 24 horas previas.

- Gravedad de la exacerbación (por ejemplo, necesidad de reanimación o de una intervención médica rápida a la llegada, frecuencia respiratoria >22 respiraciones/minuto, saturación de oxígeno <95%, PEF final <50% del valor predicho).
- Antecedentes previos de exacerbaciones graves (por ejemplo, intubaciones, ingresos por asma).
- Visitas previas no programadas en la consulta o en servicios de urgencias que requieren el uso de OCS.

Globalmente, estos factores de riesgo deben ser tenidos en cuenta por los clínicos al tomar decisiones respecto al ingreso/alta de los pacientes con asma tratados en un contexto de asistencia aguda.

### **Planificación del alta**

Antes del alta del servicio de urgencias o del hospital para traslado a domicilio, debe concertarse una visita de seguimiento en el plazo de una semana, y deben abordarse las estrategias de mejora del manejo del asma, incluidas las medicaciones, la capacidad de uso correcto de los inhaladores y el plan de acción escrito para el asma (Recuadro 4-5).<sup>180</sup>

### **Seguimiento después de acudir al servicio de urgencias o de la hospitalización por asma**

Después del alta, el paciente debe ser examinado por el profesional de la salud de manera regular a lo largo de las semanas siguientes, hasta que se ha obtenido un buen control de los síntomas y se ha alcanzado o superado la mejor función pulmonar personal. Los incentivos como el transporte gratuito y los recordatorios telefónicos mejoran el seguimiento en atención primaria, pero no han mostrado efecto alguno sobre los resultados a largo plazo.<sup>180</sup>

A los pacientes dados de alta tras acudir a un servicio de urgencias o ser hospitalizados por asma se les debe aplicar un programa de educación sanitaria sobre el asma específicamente dirigido a ellos, si lo hay. Los pacientes que han sido hospitalizados pueden ser especialmente receptivos a la información y las recomendaciones relativas a su enfermedad.

Los profesionales de la salud deben aprovechar la oportunidad para revisar lo siguiente:

- El conocimiento del paciente sobre la causa de su exacerbación asmática
- Los factores de riesgo modificables para las exacerbaciones (incluido, si ello es pertinente, el tabaquismo) (Recuadro 3-8, p38)
- El conocimiento del paciente sobre los fines y el uso correcto de las medicaciones
- Las medidas que el paciente debe adoptar en respuesta al empeoramiento de los síntomas o los flujos máximos

Tras acudir a un servicio de urgencias, los programas de intervención globales que incluyen un tratamiento de control óptimo, la técnica de uso de los inhaladores y elementos de educación sanitaria para el automanejo (autovigilancia, plan de acción escrito y revisiones regulares<sup>113</sup>) tienen una relación coste-efectividad favorable y han mostrado una mejoría significativa en los resultados del asma<sup>180</sup> (nivel de evidencia B).

Debe contemplarse la posible derivación al asesoramiento experto en los pacientes que han sido hospitalizados por asma o que acuden de manera repetida a un centro de asistencia aguda a pesar de disponer de servicios de atención primaria. No disponemos de estudios recientes, pero los estudios anteriores sugieren que el seguimiento por parte de un especialista se asocia a un menor número de visitas posteriores en servicios de urgencias o de hospitalizaciones y a un mejor control del asma.<sup>180</sup>

#### Recuadro 4-5. Manejo del alta tras la asistencia en el hospital o en el servicio de urgencias por asma

##### Medicaciones

###### *Corticosteroides orales (OCS)*

Prescribir una tanda de al menos 5–7 días de OCS en los adultos (prednisolona o su equivalente, 1 mg/kg/día hasta un máximo de 50 mg/día) y de 3–5 días en los niños (1–2 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg). En los pacientes en los que se considere que hay un riesgo de mala adherencia, puede considerarse el uso de corticosteroides intramusculares<sup>333</sup> (nivel de evidencia B).

###### *Medicación sintomática*

Volver a instaurar un uso de la medicación sintomática según las necesidades en vez de regular, en función de la mejoría sintomática y objetiva obtenida. Si se ha utilizado bromuro de ipratropio en el servicio de urgencias o en el hospital, este fármaco puede suspenderse con rapidez, puesto que es improbable que aporte un beneficio continuado.

###### *Corticosteroides inhalados (ICS)*

Iniciar el empleo de ICS antes del alta, si no se han prescrito anteriormente (Recuadro 3-4, p30). En los pacientes en los que se está utilizando una medicación con contenido de ICS, generalmente será necesario aumentar el nivel de tratamiento durante 2–4 semanas (Recuadro 4-2, p61) y se les deberá recordar la importancia de la adherencia al uso diario de la medicación.

##### Factores de riesgo que han contribuido a producir la exacerbación

Identificar los factores que pueden haber contribuido a producir la exacerbación y aplicar estrategias para reducir los factores de riesgo modificables (Recuadro 3-8, p38). Una exacerbación lo bastante grave como para requerir hospitalización puede producirse tras la exposición a un irritante o un alérgeno, un tratamiento a largo plazo insuficiente, problemas de adherencia y/o la falta de un plan de acción escrito para el asma, así como a factores inevitables como las infecciones respiratorias víricas.

##### Capacidad de automanejo y plan de acción escrito para el asma

- Revisar la técnica de uso del inhalador (Recuadro 3-11, p42).
- Revisar la técnica de uso del medidor de pico de flujo máximo si se emplea.
- Proporcionar un plan de acción escrito para el asma (Recuadro 4-2, p61) o revisar el plan del que dispone el paciente, al alta o lo antes posible después de ella. Los pacientes dados de alta del servicio de urgencias con un plan de acción y un medidor de pico de flujo máximo presentan unos resultados mejores que los de los pacientes dados de alta sin esos recursos.<sup>362</sup>
- Evaluar la respuesta del paciente a la exacerbación. Si no ha sido adecuada, revisar el plan de acción y proporcionar unas instrucciones escritas que sean útiles si se vuelve a producir un agravamiento del asma.<sup>362,363</sup>
- Revisar el uso del tratamiento de control por parte del paciente antes de la exacerbación y durante ella. ¿Se aumentó de manera inmediata y en qué cantidad? ¿Se añadieron OCS y, de no ser así, por qué no se hizo? Considerar la posible conveniencia de proporcionar al paciente una tanda corta de OCS para que la tenga a mano para posteriores exacerbaciones.

##### Concertación de la visita de seguimiento

Debe concertarse una visita de seguimiento en un plazo de 2-7 días tras el alta con el profesional de la salud habitual del paciente, con objeto de asegurar que se mantiene el tratamiento, que los síntomas de asma están bien controlados y que la función pulmonar del paciente alcanza su mejor valor personal (si conoce).

ICS: corticosteroides inhalados; OCS: corticosteroides orales; PEF: flujo espiratorio máximo

## **Capítulo 5.**

# **Diagnóstico de asma, EPOC y síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE)**

**Un proyecto conjunto de GINA y GOLD**

## PUNTOS CLAVE

- La distinción del asma respecto a la EPOC puede ser problemática, sobre todo en los fumadores y los adultos de edad avanzada.
- El SSAE se identifica por las manifestaciones que son comunes al asma y a la EPOC.
- Se recomienda un abordaje escalonado del diagnóstico, que incluye la identificación de la presencia de una enfermedad crónica de las vías aéreas, la clasificación sindrómica como asma, EPOC o el solapamiento de asma y EPOC (el síndrome de solapamiento de asma y EPOC (SSAE)), la confirmación mediante espirometría y, en caso necesario, la derivación para realizar exploraciones diagnósticas especializadas.
- Aunque la identificación y tratamiento iniciales del SSAE pueden hacerse en atención primaria, se recomienda la derivación del paciente para la realización de pruebas de confirmación, puesto que los resultados en el SSAE son con frecuencia peores que los de los pacientes que presentan solo asma o EPOC.
- El tratamiento inicial debe elegirse con la finalidad de que:
  - Los pacientes con manifestaciones de asma reciban un tratamiento de control suficiente, incluidos los corticosteroides inhalados, pero no broncodilatadores de acción prolongada solos (en monoterapia), y
  - los pacientes con EPOC reciban un tratamiento sintomático apropiado con broncodilatadores o un tratamiento combinado, pero no corticosteroides inhalados solos (en monoterapia).
- La descripción del síndrome de solapamiento de asma y EPOC (SSAE), basada en un consenso, tiene como objetivo estimular la realización de nuevos estudios sobre el carácter y los tratamientos apropiados para este problema clínico frecuente.

## OBJETIVO

Este documento de consenso tiene como finalidad ayudar a los clínicos a:

- *Identificar* los pacientes que presentan una enfermedad de limitación crónica del flujo aéreo
- *Distinguir* el asma de la EPOC y del síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE)
- *Decidir* el tratamiento inicial y/o la necesidad de derivar al paciente

## FUNDAMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA, LA EPOC Y EL SSAE

En los niños y adultos jóvenes, el diagnóstico diferencial en los pacientes con síntomas respiratorios es diferente del de los adultos de mayor edad. Una vez descartadas las enfermedades infecciosas y los trastornos no pulmonares (por ejemplo, cardiopatía congénita, disfunción de cuerdas vocales), en los niños la enfermedad crónica de las vías aéreas más probable es el asma. A menudo se acompaña de rinitis alérgica. En los adultos (generalmente después de los 40 años de edad), la EPOC pasa a ser más frecuente, y la distinción del asma con limitación crónica del flujo aéreo respecto a la EPOC pasa a ser problemática.<sup>364-367</sup>

Una parte importante de los pacientes que acuden con síntomas de una enfermedad crónica de las vías aéreas presentan manifestaciones tanto de asma como de EPOC.<sup>368-372</sup> Se han aplicado varios términos diagnósticos, la mayoría de los cuales incluyen la palabra "solapamiento", a estos pacientes, y esta cuestión ha sido objeto de revisiones detalladas.<sup>367,369,373,374</sup> Sin embargo, no hay un término generalmente acordado ni unas características que definan esta categoría de limitación crónica del flujo aéreo, aunque se ha publicado una definición del solapamiento en los pacientes con una EPOC existente, basada en un consenso.<sup>375</sup>

A pesar de estas incertidumbres, existe un amplio acuerdo respecto a que los pacientes que presentan manifestaciones tanto de asma como de EPOC tienen exacerbaciones frecuentes,<sup>369</sup> una mala calidad de vida, un deterioro más rápido de la función pulmonar y una mortalidad elevada,<sup>369,376</sup> y de que consumen una cantidad desproporcionada de recursos de asistencia sanitaria<sup>377</sup> en comparación con los pacientes que presentan solamente asma o EPOC. En estos estudios, el porcentaje de pacientes con manifestaciones tanto de asma como de EPOC no está claro y se habrá visto influido por los criterios de inclusión utilizados. Sin embargo, se han descrito tasas de prevalencia de entre el 15% y el 55%, con diferencias en función del sexo y la edad.<sup>371,376,378</sup> Se ha descrito la presencia simultánea de asma y EPOC diagnosticadas por un médico en entre el 15% y el 20% de los pacientes.<sup>370,373,379,380</sup>

Este documento ha sido elaborado por los comités científicos de la GINA y la GOLD, basándose en una revisión detallada de la literatura existente y un consenso. Proporciona una forma de abordar la cuestión para permitir diferenciar entre asma, EPOC y el solapamiento de asma y EPOC, para el que se propone el término de síndrome de solapamiento de asma y EPOC (SSAE).<sup>373</sup> En vez de intentar realizar una definición formal del SSAE, este documento presenta las características que identifican y caracterizan el SSAE, atribuyendo igual peso a las características del asma y a las de la EPOC. Se incluye también un abordaje sencillo del tratamiento inicial del SSAE. Se reconoce que, dentro de esta descripción del SSAE habrá un cierto número de fenotipos que, en su momento, es posible que se identifiquen con una caracterización más detallada basada en identificadores clínicos, fisiopatológicos y genéticos.<sup>38,381,382</sup> El objetivo principal es informar la práctica clínica, basándose en la evidencia actualmente existente.

## DEFINICIONES

### Recuadro 5-1. Definiciones actuales del asma y la EPOC y descripción clínica del SSAE

<b>Asma</b>
El asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. [GINA 2014]
<b>EPOC</b>
La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo que suele ser progresiva y que se asocia a una potenciación de las respuestas inflamatorias crónicas en las vías aéreas y los pulmones frente a gases o partículas nocivas. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a producir la gravedad global en pacientes individuales. [GOLD 2014] <sup>36</sup>
<b>Síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE) – una descripción para uso clínico</b>
El síndrome de solapamiento asma-EPOC (SSAE) se caracteriza por una limitación persistente del flujo aéreo con varias características que generalmente se asocian al asma y varias que generalmente se asocian a la EPOC. El SSAE se identifica, pues, por las manifestaciones que son comunes al asma y a la EPOC.

Se presenta un resumen de las características típicas del asma, la EPOC y el SSAE en el Recuadro 5-2a, en el que se muestran las similitudes y diferencias en cuanto a la historia clínica y las exploraciones diagnósticas.

## ABORDAJE ESCALONADO DEL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

### **PASO 1: ¿Tiene el paciente una enfermedad crónica de las vías aéreas?**

Un primer paso en el diagnóstico de estos trastornos consiste en identificar a pacientes con riesgo o con una probabilidad significativa de padecer una enfermedad crónica de las vías aéreas, y descartar otras posibles causas de los síntomas respiratorios. Esto se basa en la historia clínica detallada, la exploración física y otras exploraciones complementarias.<sup>45,366,383,384</sup>

#### **Historia clínica**

Las características que deben llevar a considerar la posibilidad de una enfermedad crónica de las vías aéreas incluyen las siguientes:

- Antecedentes de tos crónica o recurrente, producción de esputo, disnea o sibilancias; o infecciones agudas repetidas de las vías aéreas bajas
- Informe de un diagnóstico médico previo de asma o EPOC
- Antecedentes de tratamiento previo con medicaciones inhaladas
- Antecedentes de fumar tabaco y/u otras sustancias
- Exposición a riesgos ambientales, como por ejemplo la exposición ocupacional o doméstica a contaminantes del aire

#### **Exploración física**

- Puede ser normal

- Evidencia de hiperinsuflación y otras manifestaciones de enfermedad pulmonar crónica o insuficiencia respiratoria
- Auscultación anormal (sibilancias y/o crepitantes)

### **Radiología**

- Puede ser normal, sobre todo en los estadios iniciales
- Anomalías en la radiografía de tórax o en la TC (realizadas por otras razones, como la detección sistemática del cáncer de pulmón), como hiperinsuflación, engrosamiento de la pared de las vías aéreas, atrapamiento de aire, hiperclaridad, bullas u otras manifestaciones de enfisema
- Puede identificar un diagnóstico alternativo, como las bronquiectasias, signos de infecciones pulmonares como la tuberculosis, neumopatías intersticiales o insuficiencia cardíaca

### **Cuestionarios de detección**

Se han propuesto muchos cuestionarios de detección para ayudar a los clínicos a identificar a los pacientes con riesgo de enfermedad crónica de las vías aéreas, basados en los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas antes citados.<sup>385-387</sup> Estos cuestionarios suelen ser específicos de un contexto por lo que no son necesariamente pertinentes en todos los países (en los que hay diferencias en cuanto a factores de riesgo y comorbilidades), en todos los contextos y usos de práctica clínica (detección sistemática poblacional frente a asistencia primaria y secundaria) o en todos los grupos de pacientes (identificación de casos frente a consulta espontánea por síntomas respiratorios frente a consulta remitida por otro profesional de la salud).

Pueden consultarse ejemplos de estos cuestionarios en las páginas web tanto de la GINA como de la GOLD.

## **PASO 2: Diagnóstico sindrómico de asma, EPOC y SSAE en un paciente adulto**

Dado el grado de solapamiento existente entre las manifestaciones del asma y la EPOC (Recuadro 5-2a), el enfoque propuesto se centra en las manifestaciones que resultan más útiles para diferenciar el asma de la EPOC (Recuadro 5-2b).

### **a. Identificación de las características que van a favor de un diagnóstico de asma o de EPOC**

En una historia clínica cuidadosa que tenga en cuenta la edad, los síntomas (en particular el inicio y la progresión, la variabilidad, la estacionalidad o periodicidad y la persistencia), los antecedentes previos, los factores de riesgo sociales y ocupacionales, incluidos los antecedentes de tabaquismo, los diagnósticos y tratamientos previos y la respuesta a esos tratamientos, pueden identificarse las características que van a favor del perfil diagnóstico del asma o de la EPOC. Pueden usarse las casillas de verificación del Recuadro 5-2b para identificar las características que son más indicativas de asma y/o de EPOC. Obsérvese que no se incluyen todas las características del asma y la EPOC, sino tan solo aquellas que permiten *diferenciar con mayor facilidad el asma de la EPOC*.

### **b. Comparar el número de características que van a favor de un diagnóstico de asma o de un diagnóstico de EPOC**

En el Recuadro 5-2b, se cuenta el número de casillas marcadas en cada columna. El hecho de tener varias (tres o más) de las características indicadas para el asma o para la EPOC, sin que se den las del diagnóstico alternativo, comporta una probabilidad elevada de un diagnóstico correcto.<sup>387</sup> Sin embargo, la ausencia de cualquiera de estas manifestaciones tiene menos valor predictivo y no descarta el diagnóstico de ninguna de las dos enfermedades. Por ejemplo, los antecedentes de alergias aumentan la probabilidad de que los síntomas respiratorios se deban al asma, pero no es esencial para el diagnóstico de asma, puesto que el asma no alérgica es un fenotipo asmático bien establecido; y la atopia es frecuente en la población general, incluidos los pacientes que desarrollan una EPOC años más tarde. Cuando un paciente presenta un número similar de características del asma y de la EPOC, debe considerarse la posibilidad de un diagnóstico de SSAE.



**Recuadro 5-2a. Características habituales del asma, la EPOC y el SSAE**

**Recuadro 5-2b. Características que van a favor del asma o de la EPOC \***

Característica	Asma	EPOC	SSAE	Favorable al asma	Favorable a la EPOC
Edad de inicio	Inicio generalmente en la infancia, pero puede empezar a cualquier edad	Generalmente a una edad > 40 años	Generalmente a una edad $\geq 40$ años, pero puede haber tenido síntomas en la infancia o al inicio de la edad adulta	<input type="checkbox"/> Inicio antes de los 20 años de edad	<input type="checkbox"/> Inicio después de los 40 años de edad
Patrón de síntomas respiratorios	Los síntomas pueden variar a lo largo del tiempo (de un día a otro, o en períodos de tiempo más prolongados) a menudo causando una limitación de la actividad. Con frecuencia desencadenado por el ejercicio, las emociones incluida la risa, el polvo o la exposición a alérgenos	Síntomas crónicos, generalmente continuos, en especial durante el ejercicio, con días "mejores" y "peores"	Los síntomas respiratorios incluida la disnea de esfuerzo son persistentes pero la variabilidad puede ser prominente	<input type="checkbox"/> Variación en los síntomas a lo largo de minutos, horas o días <input type="checkbox"/> Empeoramiento de los síntomas durante la noche o primera hora de la mañana <input type="checkbox"/> Síntomas desencadenados por el ejercicio, las emociones incluida la risa, el polvo o la exposición a alérgenos	<input type="checkbox"/> Persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento <input type="checkbox"/> Días buenos y malos pero siempre con síntomas diarios y disnea de esfuerzo <input type="checkbox"/> Tos crónica y esputo que preceden al inicio de la disnea, no relacionados con desencadenantes
Función pulmonar	Limitación variable del flujo aéreo actual y/o previa, por ejemplo, reversibilidad con BD, HRVA	La FEV <sub>1</sub> puede mejorar con el tratamiento pero persiste un cociente FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 post-BD	Limitación del flujo aéreo no totalmente reversible, pero a menudo con una variabilidad actual o previa	<input type="checkbox"/> Registro de una limitación variable del flujo aéreo (espirometría, flujo máximo)	<input type="checkbox"/> Registro de una limitación persistente del flujo aéreo (FEV <sub>1</sub> /FVC postbroncodilatador < 0,7)
Función pulmonar entre los síntomas	Puede ser normal entre los síntomas	Limitación persistente del flujo aéreo	Limitación persistente del flujo aéreo	<input type="checkbox"/> Función pulmonar normal entre los síntomas	<input type="checkbox"/> Función pulmonar anormal entre los síntomas
Antecedentes personales o familiares	Muchos pacientes tienen alergias y unos antecedentes personales de asma en la infancia y/o antecedentes familiares de asma	Antecedentes de exposición a gases y partículas nocivas (principalmente humo de tabaco y combustibles de biomasa)	Con frecuencia antecedentes de diagnóstico médico de asma (actual o previa), alergias y antecedentes familiares de asma y/o antecedentes de exposiciones nocivas	<input type="checkbox"/> Diagnóstico médico previo de asma <input type="checkbox"/> Antecedentes familiares de asma, y otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica o eccema)	<input type="checkbox"/> Diagnóstico médico previo de EPOC, bronquitis crónica o enfisema <input type="checkbox"/> Exposición intensa a un factor de riesgo: humo de tabaco, combustibles de biomasa
Evolución temporal	A menudo mejora de forma espontánea o con el tratamiento, pero puede conducir a una limitación fija del flujo aéreo	Generalmente, progresión lenta a lo largo de los años, a pesar del tratamiento	Los síntomas son reducidos de manera parcial pero significativa con el tratamiento. La progresión es habitual y las necesidades de tratamiento son elevadas	<input type="checkbox"/> Sin empeoramiento de los síntomas a lo largo del tiempo. Los síntomas varían estacionalmente o de un año a otro <input type="checkbox"/> Puede mejorar espontáneamente o presentar una respuesta inmediata a BD o a ICS a lo largo de semanas	<input type="checkbox"/> Los síntomas se agravan lentamente con el paso del tiempo (curso progresivo a lo largo de los años) <input type="checkbox"/> El tratamiento broncodilatador de acción rápida proporciona un alivio tan solo limitado
Radiografía de tórax	Generalmente normal	Hiperinflación intensa y otras alteraciones propias de la EPOC	Similar a la EPOC	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Hiperinsuflación intensa
Exacerbaciones	Se producen exacerbaciones, pero el riesgo de exacerbación puede reducirse considerablemente con el tratamiento	Las exacerbaciones pueden reducirse con el tratamiento. Si las hay, las comorbilidades contribuyen a causar el deterioro	Las exacerbaciones pueden ser más frecuentes que en la EPOC pero se reducen con el tratamiento. Las comorbilidades pueden contribuir a producir el deterioro	<p><b>*Diagnóstico sindrómico de la enfermedad de las vías aéreas: cómo usar el Recuadro 5-2b</b></p> <p>Las columnas sombreadas indican características que, si están presentes, son las que diferencian mejor el asma y la EPOC. En un paciente concreto, se cuenta el número de recuadros marcados en cada columna. Si se han marcado tres o más recuadros de asma o de EPOC, se sugiere ese diagnóstico. Si hay un número similar de recuadros marcados en cada columna, debe considerarse el diagnóstico de SSAE. Véase una información más detallada en el Paso 2.</p>	
Inflamación característica en las vías aéreas	Eosinófilos y/o neutrófilos	Neutrófilos en esputo, linfocitos en vías aéreas, puede haber inflamación sistémica	Eosinófilos y/o neutrófilos en esputo		

**c. Considerar el nivel de certeza existente respecto al diagnóstico de asma o de EPOC, o si hay características de ambos que sugieran un síndrome de solapamiento asma-EPOC**

En ausencia de características patognomónicas, los clínicos reconocen que los diagnósticos se establecen en función del peso de la evidencia, siempre que no haya características que hagan que el diagnóstico sea claramente insostenible. Los clínicos pueden aportar una estimación de su nivel de certeza e introducirlo como un factor a considerar en su decisión de tratar.

Haciendo esto conscientemente se puede facilitar la elección del tratamiento y, cuando hay dudas importantes, se puede orientar el tratamiento a la opción más segura, es decir, el tratamiento del trastorno que no debe pasarse por alto y dejarse sin tratar.

**PASO 3: Espirometría**

La espirometría es esencial para la evaluación de los pacientes en los que se sospecha una enfermedad crónica de las vías aéreas. Debe realizarse en la visita inicial o en una visita posterior, si es posible antes y después de un ensayo de tratamiento. Una confirmación o exclusión temprana del diagnóstico puede evitar la realización de ensayos de tratamiento innecesarios y de retrasos en la puesta en marcha de otras exploraciones. La espirometría confirma la limitación crónica del flujo aéreo, pero tiene una utilidad más limitada para diferenciar el asma con obstrucción fija del flujo aéreo, la EPOC y el SSAE (Recuadro 5-3).

La determinación del flujo espiratorio máximo (PEF), aunque no sea una alternativa a la espirometría, si se realiza de manera repetida con el mismo dispositivo a lo largo de un periodo de 1–2 semanas, puede ser útil para confirmar el diagnóstico de asma al evidenciar una variabilidad excesiva (Recuadro 1-2, p5), pero un PEF normal no descarta el asma ni la EPOC.

También puede observarse un nivel elevado de variabilidad en la función pulmonar en el SSAE.

**Recuadro 5-3. Parámetros espirométricos en el asma, la EPOC y el SSAE**

Variable espirométrica	Asma	EPOC	SSAE
Cociente FEV <sub>1</sub> /FVC pre-BD o post-BD normal	Es compatible con el diagnóstico	No es compatible con el diagnóstico	No es compatible a menos que haya otras evidencias indicativas de una limitación crónica del flujo aéreo
Cociente FEV <sub>1</sub> /FVC post-BD <0,7	Indica una limitación del flujo aéreo pero puede mejorar espontáneamente o con tratamiento	Necesario para el diagnóstico (GOLD)	Generalmente presente
FEV <sub>1</sub> ≥80% del valor predicho	Es compatible con el diagnóstico (buen control del asma o intervalo entre los síntomas)	Es compatible con la clasificación GOLD de una limitación leve del flujo aéreo (categorías A o B) si el cociente FEV <sub>1</sub> /FVC post-BD es <0,7	Es compatible con el diagnóstico de SSAE leve
FEV <sub>1</sub> <80% del valor predicho	Es compatible con el diagnóstico. Factor de riesgo para las exacerbaciones asmáticas	Un indicador de la gravedad de la limitación del flujo aéreo y del riesgo de episodios futuros (por ejemplo, mortalidad y exacerbaciones de la EPOC)	Un indicador de la gravedad de la limitación del flujo aéreo y del riesgo de episodios futuros (por ejemplo, mortalidad y exacerbaciones)
Aumento post-BD del FEV <sub>1</sub> ≥12% y 200 ml respecto al valor basal (limitación reversible del flujo aéreo)	Habitual en algún momento del curso del asma, pero puede no estar presente cuando se mantiene un buen control o se usa tratamiento de control	Frecuente y más probable cuando el FEV <sub>1</sub> es bajo, pero debe considerarse también la posibilidad del SSAE	Frecuente y más probable cuando el FEV <sub>1</sub> es bajo, pero debe considerarse también la posibilidad del SSAE
Aumento post-BD del FEV <sub>1</sub> >12% y 400 ml respecto al valor basal (reversibilidad notable)	Alta probabilidad de asma	Poco habitual en la EPOC. Considerar un SSAE	Es compatible con el diagnóstico de SSAE

SSAE: síndrome de solapamiento asma-EPOC; BD: broncodilatador; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease.

Tras disponer de los resultados de la espirometría y de otras exploraciones complementarias, debe revisarse el diagnóstico provisional basado en la evaluación sindrómica y, en caso necesario, se modifica. Tal como se muestra en el Recuadro 5-3, la espirometría realizada en una sola visita no siempre es confirmatoria de un diagnóstico, y los resultados deben interpretarse en el contexto de la forma de presentación clínica y en función de si se ha iniciado o no el tratamiento. Los corticosteroides inhalados y los broncodilatadores de acción prolongada influyen en los resultados, sobre todo si no se aplica un periodo de retirada de la medicación antes de realizar la espirometría. Podrían ser necesarias, pues, otras pruebas para confirmar el diagnóstico o para evaluar la respuesta al tratamiento inicial y posterior.

#### **PASO 4: Iniciar el tratamiento inicial**

Ante un diagnóstico diferencial con un peso equilibrado entre asma y EPOC (es decir, un SSAE) la posición a adoptar por defecto debe ser la de iniciar un tratamiento correspondiente al asma (Recuadro 5-4). Esta conducta reconoce el papel clave de los ICS en la prevención de la morbilidad e incluso de la muerte en pacientes con síntomas asmáticos no controlados, en los que unos síntomas aparentemente “leves” (en comparación con los de la EPOC moderada o grave) podrían indicar un riesgo importante de una exacerbación con peligro para la vida.<sup>373</sup>

- Si la evaluación sindrómica sugiere asma o SSAE, o si hay una incertidumbre importante respecto al diagnóstico de EPOC, es prudente iniciar un tratamiento de asma a la espera de la realización de nuevas pruebas para confirmar o rechazar esta postura inicial.
  - Los tratamientos incluirán un ICS (en dosis bajas o moderadas, según el nivel de los síntomas).
  - Debe mantenerse también o debe añadirse (si ya se ha prescrito) un agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA). Sin embargo, es importante que los pacientes no sean tratados con un LABA sin un ICS (a lo que a menudo se denomina LABA en monoterapia) si hay manifestaciones de asma.
- Si la evaluación sindrómica sugiere una EPOC, debe iniciarse un tratamiento sintomático apropiado con broncodilatadores o tratamiento combinado, pero no con ICS solos (en monoterapia).<sup>36</sup>
- El tratamiento del SSAE debe incluir también recomendaciones respecto a otras estrategias terapéuticas<sup>379</sup> como las siguientes:
  - Dejar de fumar.
  - Rehabilitación pulmonar.
  - Vacunaciones.
  - Tratamiento de las comorbilidades, según lo recomendado en los respectivos informes de GINA y GOLD.

En la mayoría de los pacientes, el manejo inicial del asma y la EPOC puede realizarse de manera satisfactoria a nivel de atención primaria. Sin embargo, tanto el informe de estrategia de la GINA como el de la GOLD prevén la derivación del paciente para pruebas diagnósticas adicionales en los puntos relevantes del manejo del paciente (véase el Paso 5). Esto es especialmente importante en los pacientes en los que se sospecha un SSAE, dado que se asocia a un peor resultado y un mayor uso de recursos de asistencia sanitaria.

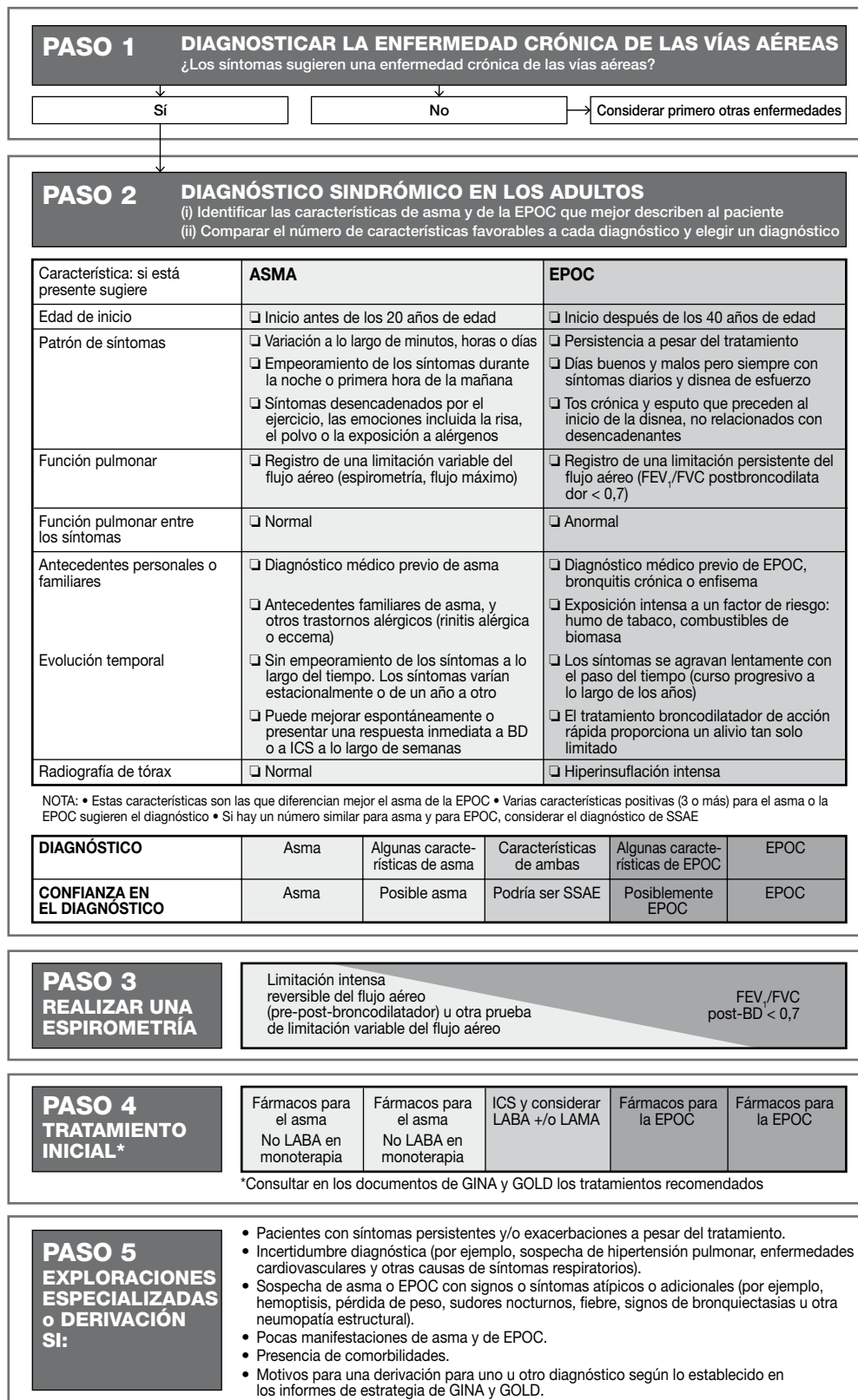
#### **PASO 5: Derivación a pruebas especializadas (en caso necesario)**

La derivación a un asesoramiento experto y nuevas evaluaciones diagnósticas es necesaria en los siguientes contextos:

- Pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del tratamiento.
- Incertidumbre diagnóstica, especialmente si es necesario descartar un diagnóstico alternativo (por ejemplo, bronquiectasias, cicatrización posttuberculosa, bronquiolitis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedades cardiovasculares y otras causas de síntomas respiratorios).
- Pacientes en los que se sospecha asma o EPOC y en los que hay signos o síntomas atípicos o adicionales (por ejemplo, hemoptisis, pérdida de peso significativa, sudores nocturnos, fiebre, signos de bronquiectasias u otra neumopatía estructural) que sugieran un diagnóstico pulmonar adicional. Ello debe motivar una derivación temprana, sin esperar necesariamente a un ensayo de tratamiento para asma o EPOC.
- Cuando se sospecha una enfermedad crónica de las vías aéreas, pero las manifestaciones sindrómicas de asma y de EPOC son escasas.
- Pacientes con comorbilidades que pueden interferir en la evaluación y el manejo de la enfermedad de las vías aéreas.
- La derivación puede ser apropiada también para los problemas que surgen durante el manejo continuado del asma, la EPOC o el SSAE, según se indica en los informes de estrategia de GINA y GOLD.

En el Recuadro 5-5 se resumen las exploraciones especializadas que pueden usarse para diferenciar el asma de la EPOC.

**Recuadro 5-4. Resumen del abordaje sindrómico de enfermedades con limitación crónica del flujo aéreo**



**Recuadro 5-5. Exploraciones especializadas que se emplean a veces para diferenciar asma de EPOC**

	<b>Asma</b>	<b>EPOC</b>
<b>Pruebas de la función pulmonar</b>		
DLCO	Normal (o ligera elevación)	A menudo reducido
Gasometría arterial	Normal entre las exacerbaciones	Puede ser crónicamente anormal entre las exacerbaciones en las formas más graves de EPOC
Hiperreactividad de las vías aéreas (HRVA)	No es útil de por sí para diferenciar el asma de la EPOC, pero los niveles elevados de HRVA van a favor del asma	
<b>Técnicas de imagen</b>		
TC de alta resolución	Generalmente normal pero puede observarse un atrapamiento de aire y un aumento del grosor de la pared bronquial	Áreas de baja atenuación que indican un atrapamiento de aire o una alteración enfisematosa que pueden cuantificarse; puede apreciarse un engrosamiento de la pared bronquial y signos de hipertensión pulmonar
<b>Biomarcadores inflamatorios</b>		
Prueba de atopia (IgE específica y/o pruebas de punción cutánea)	Aumenta de manera modesta la probabilidad de asma; no es esencial para el diagnóstico	Corresponde a la prevalencia de base; no descarta la EPOC
FENO	Un nivel alto (>50 ppb) en individuos no fumadores respalda el diagnóstico de inflamación eosinofílica de las vías aéreas	Generalmente normal Baja en fumadores actuales
Eosinofilia en sangre	Respalda el diagnóstico de asma	Puede estar presente durante las exacerbaciones
Análisis de células inflamatorias en el esputo	El papel en el diagnóstico diferencial no se ha establecido en poblaciones amplias	



## **Capítulo 6.**

# **Diagnóstico y manejo del asma en niños de 5 años o menos**

## PARTE A. DIAGNÓSTICO

### PUNTOS CLAVE

- Las sibilancias recurrentes se producen en un elevado porcentaje de niños de 5 años o menos, habitualmente con las infecciones virales de las vías respiratorias altas. Establecer en qué casos esto constituye la forma de presentación inicial del asma resulta difícil.
- Las clasificaciones previas de los fenotipos de sibilancias (sibilancias episódicas y sibilancias con desencadenantes múltiples; o sibilancias transitorias, sibilancias persistentes y sibilancias de inicio tardío) no parecen identificar fenotipos estables, y su utilidad clínica es incierta.
- El diagnóstico de asma en niños pequeños con clínica de sibilancias es más probable si tienen:
  - Sibilancias o tos que se producen con el ejercicio, la risa o el llanto, sin que haya una infección respiratoria manifiesta.
  - Antecedentes de otra enfermedad alérgica (eccema o rinitis alérgica) o asma en familiares de primer grado.
- Una mejoría clínica durante 2–3 meses de tratamiento de control, y un empeoramiento tras la suspensión de este tratamiento.

### ASMA Y SIBILANCIAS EN NIÑOS PEQUEÑOS

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia y constituye la primera causa de morbilidad infantil por enfermedades crónicas medida por la falta de asistencia a la escuela, las visitas en servicios de urgencias y las hospitalizaciones.<sup>388</sup> El asma se inicia a menudo en una fase temprana de la infancia; en hasta la mitad de las personas con asma, los síntomas empiezan en la infancia.<sup>389</sup> El inicio del asma es más temprano en los niños que en las niñas.<sup>390-392</sup> La atopia está presente en la mayoría de los niños con asma de más de 3 años de edad, y la sensibilización a alérgenos específicos es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del asma.<sup>393</sup> Sin embargo, por el momento no hay ninguna intervención con la que se haya demostrado una prevención de la aparición del asma o una modificación de su evolución natural a largo plazo.

### Sibilancias inducidas por virus

Las sibilancias recurrentes se dan en un elevado porcentaje de niños de 5 años o menos. Se asocian habitualmente a las infecciones de vías respiratorias altas (IVRA), que en este grupo de edad se dan alrededor de 6–8 veces al año.<sup>394</sup> Algunas infecciones virales (virus respiratorio sincitial y rinovirus) se asocian a sibilancias recurrentes a lo largo de toda la infancia. Sin embargo, las sibilancias en este grupo de edad son un trastorno muy heterogéneo, y no todas las sibilancias de este grupo de edad indican asma. Muchos niños pequeños pueden presentar sibilancias con las infecciones virales. En consecuencia, decidir en qué casos las sibilancias con una infección respiratoria corresponden realmente a una forma de presentación inicial o recurrente del asma infantil resulta difícil.<sup>392,395</sup>

### Fenotipos de sibilancias

En el pasado, se han propuesto dos clasificaciones principales de las sibilancias (denominadas “fenotipos de sibilancias”).

- *Clasificación basada en síntomas*:<sup>396</sup> esta clasificación se basó en si el niño tenía tan solo sibilancias episódicas (sibilancias durante periodos de tiempo discretos, a menudo de manera asociada a una IVRA, con ausencia de síntomas entre los episodios) o sibilancias de desencadenantes múltiples (sibilancias episódicas con síntomas que se dan también entre estos episodios, por ejemplo durante el sueño o con desencadenantes como la actividad, la risa o el llanto).
- *Clasificación basada en la tendencia temporal*: este sistema se basó en el análisis de los datos de un estudio de cohorte.<sup>392</sup> Incluía las *sibilancias transitorias* (síntomas que empezaban y terminaban antes de la edad de 3 años); sibilancias persistentes (síntomas que empezaban antes de la edad de 3 años y persistían más allá de los 6 años) y sibilancias de inicio tardío (síntomas que empezaban después de la edad de 3 años).

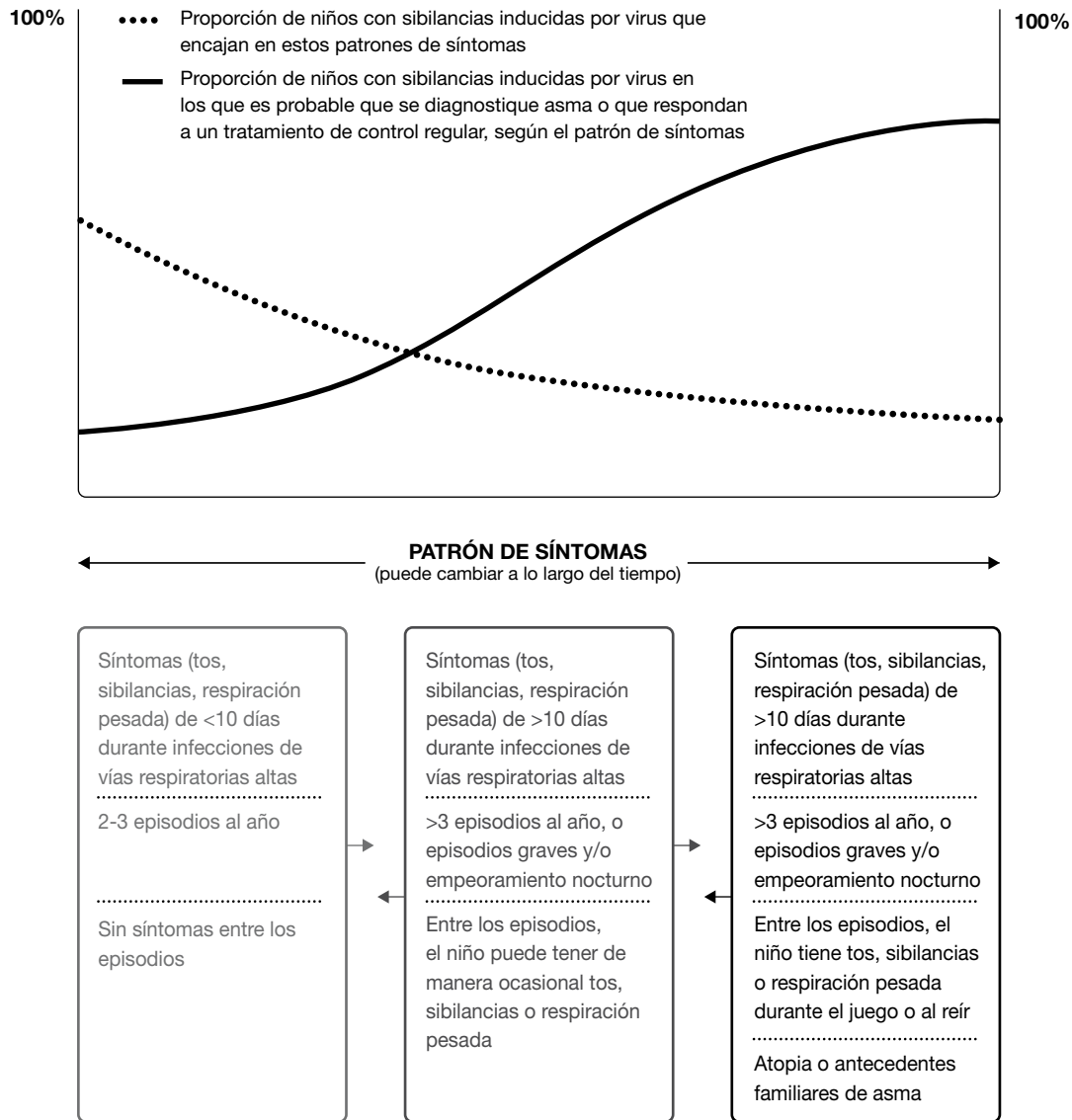
Sin embargo, la asignación prospectiva de niños a estos fenotipos no ha resultado fiable en las situaciones de la “práctica clínica real”, y la utilidad clínica de esos sistemas continúa siendo objeto de una activa investigación.<sup>397,398,399,400</sup>



## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL ASMA

Puede resultar difícil establecer con seguridad un diagnóstico de asma en los niños de 5 años o menos, ya que los síntomas respiratorios episódicos, como sibilancias y tos, son también frecuentes en los niños sin asma, en especial en los de 0–2 años de edad.<sup>401,402</sup> Además, no es posible evaluar de manera habitual la limitación del flujo aéreo en este grupo de edad. Un enfoque probabilístico, basado en el patrón de los síntomas durante las infecciones respiratorias virales y entre ellas, puede resultar útil para comentarlo con los padres/cuidadores (Recuadro 6-1). Dicho enfoque permite tomar decisiones individuales respecto a si conviene realizar un ensayo de tratamiento de control. Es importante tomar las decisiones de manera individualizada para cada niño, con objeto de evitar un sobre o infratratamiento.

**Recuadro 6-1. Probabilidad de diagnóstico de asma o respuesta al tratamiento del asma en los niños de 5 años o menos**



En esta figura esquemática se muestra la probabilidad de un diagnóstico de asma<sup>403,404</sup> o una respuesta al tratamiento del asma<sup>405,406</sup> en los niños de 5 años o menos que presentan tos, sibilancias o respiración pesada, inducidas por un virus, en función del patrón de síntomas. Muchos niños pequeños presentan sibilancias con las infecciones virales, y la decisión de cuándo un niño debe recibir tratamiento de control resulta difícil. Debe tenerse en cuenta la frecuencia y la gravedad de los episodios de sibilancias y el patrón temporal de los síntomas (tan solo con los resfriados virales o también en respuesta a

otros desencadenantes). El uso de cualquier tratamiento de control debe considerarse un ensayo terapéutico, con un seguimiento programado al cabo de 2-3 meses para revisar la respuesta. La revisión es también importante ya que el patrón de los síntomas tiende a cambiar a lo largo del tiempo en un porcentaje elevado de niños.

Así pues, el diagnóstico de asma en los niños pequeños se basa en gran parte en los patrones de signos, combinados con una evaluación clínica cuidadosa de los antecedentes familiares y los resultados de la exploración física. Los antecedentes familiares positivos para trastornos alérgicos o la presencia de atopia o sensibilización alérgica aportan una información predictiva adicional, ya que una sensibilización alérgica temprana aumenta la probabilidad de que un niño con sibilancias desarrolle un asma persistente.<sup>393</sup>

### Síntomas que sugieren asma en los niños de 5 años o menos

Tal como se indica en el Recuadro 6-2, el diagnóstico de asma en los niños de 5 años o menos puede basarse a menudo en lo siguiente:

- Patrones de síntomas (sibilancias, tos, dificultad respiratoria (que se manifiesta habitualmente por una limitación de la actividad) y síntomas o despertares nocturnos)
- Presencia de factores de riesgo para la aparición del asma
- Respuesta terapéutica al tratamiento de control

#### Recuadro 6-2. Características que sugieren un diagnóstico de asma en niños de 5 años o menos

Característica	Características que sugieren asma
Tos	Tos no productiva recurrente o persistente que puede empeorar por la noche o acompañarse de algunas sibilancias y dificultades respiratorias Tos que se produce con el ejercicio, la risa, el llanto o la exposición al humo de tabaco sin que haya una infección respiratoria manifiesta
Sibilancias	Sibilancias recurrentes, incluidas las que se producen durante el sueño o con desencadenantes como la actividad, la risa, el llanto o la exposición al humo de tabaco o a la contaminación atmosférica
Respiración dificultosa o pesada, o dificultad respiratoria	Aparición con el ejercicio, la risa o el llanto
Reducción de la actividad	No corre, juega o ríe con la misma intensidad que los demás niños; se cansa antes al caminar (quiere que le lleven)
Antecedentes personales o familiares	Otra enfermedad alérgica (dermatitis atópica o rinitis alérgica) Asma en familiares de primer grado
Ensayo terapéutico con dosis bajas de corticosteroide inhalado (Recuadro 6-5, p94) y SABA según las necesidades	Mejoría clínica durante 2–3 meses de tratamiento de control y empeoramiento al suspender el tratamiento

SABA: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta

### Sibilancias

Las sibilancias son el síntoma más frecuente asociado al asma en los niños de 5 años o menos. Se producen en varios patrones diferentes, pero las sibilancias que aparecen de manera recurrente, durante el sueño, o con desencadenantes como la actividad, la risa o el llanto concuerdan con un diagnóstico de asma. La confirmación del clínico es importante, puesto que los padres pueden describir cualquier respiración ruidosa como “pitidos”.<sup>407</sup> Algunas culturas no tienen un término para designar la respiración sibilante.

Las sibilancias pueden interpretarse de manera diferente en función de:

- Quién lo observe (por ejemplo, padre/cuidador o profesional de la salud)
- Cuándo se notifica (por ejemplo, retrospectivamente o en tiempo real)

- El entorno (por ejemplo, países desarrollados o áreas con una prevalencia elevada de parásitos que afectan al pulmón)
- El contexto cultural (por ejemplo, la importancia relativa de ciertos síntomas puede diferir en distintas culturas, al igual que puede ocurrir con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias en general)

### **Tos**

La tos debida al asma es no productiva, recurrente y/o persistente, y suele acompañarse de algunos episodios de respiración sibilante y dificultades respiratorias. La rinitis alérgica puede asociarse a tos sin que haya asma. La tos nocturna (cuando el niño está dormido) o la tos que se produce con el ejercicio, la risa o el llanto, sin que haya una infección respiratoria manifiesta, respalda un diagnóstico de asma. El resfriado común y otras enfermedades respiratorias se asocian también a la tos.

### **Dificultad respiratoria**

Los padres pueden utilizar también expresiones como “dificultad para respirar”, “respiración pesada” o “falta de aire”. La dificultad respiratoria que se produce durante el ejercicio y es recurrente aumenta la probabilidad del diagnóstico de asma. En los lactantes y niños pequeños, el llanto y la risa son equivalentes al ejercicio de los niños mayores.

### **Actividad y conducta social**

La actividad física es una causa importante de síntomas asmáticos en los niños pequeños. Los niños pequeños con un asma mal controlada evitan a menudo el juego o el ejercicio extenuantes para no tener síntomas, pero muchos padres no son conscientes de estos cambios en el estilo de vida del niño. El juego es importante para el desarrollo físico y social normal del niño. Por este motivo, al evaluar un posible diagnóstico de asma en un niño pequeño, es importante realizar un examen cuidadoso de las actividades diarias del niño, incluido su deseo de caminar y jugar. Los padres pueden relatar la presencia de irritabilidad, cansancio y cambios del estado de ánimo del niño como principales problemas cuando el asma no está bien controlada.

## **PRUEBAS PARA FACILITAR EL DIAGNÓSTICO**

Aunque no hay ninguna prueba que diagnostique el asma con certeza en los niños de 5 años o menos, las siguientes constituyen ayudas útiles.

### **Ensayo terapéutico**

Un ensayo de tratamiento durante al menos 2–3 meses con el empleo de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) según las necesidades y una dosis baja regular de corticosteroides inhalados (ICS) puede aportar cierta orientación respecto al diagnóstico de asma (nivel de evidencia D). La respuesta debe evaluarse mediante el control de los síntomas (diurnos y nocturnos), y con la frecuencia de episodios de sibilancias y exacerbaciones. Una mejoría clínica notable durante el tratamiento, y un deterioro cuando se suspende el tratamiento, respaldan un diagnóstico de asma. Dado el carácter variable del asma en los niños pequeños, puede ser necesario repetir el ensayo terapéutico para tener una seguridad respecto al diagnóstico.

### **Pruebas de atopia**

La sensibilización a alérgenos puede evaluarse con el empleo de pruebas cutáneas o de inmunoglobulina E específica de alérgenos. Las pruebas cutáneas son menos fiables para confirmar la atopia en los lactantes. La atopia está presente en la mayoría de los niños con asma cuando tienen más de 3 años de edad; sin embargo, la ausencia de atopia no descarta el diagnóstico de asma.

### **Radiografía de tórax**

Si existen dudas acerca del diagnóstico de asma en un niño con sibilancias o tos, la radiografía simple de tórax puede ser útil para descartar la presencia de anomalías estructurales (por ejemplo, enfisema lobular congénito, anillo vascular), infecciones crónicas como la tuberculosis, un cuerpo extraño inhalado u otros diagnósticos. Otras técnicas de imagen pueden ser apropiadas también, según cuál sea el trastorno que se considere.

## Pruebas de la función pulmonar

Dado que la mayoría de los niños de 5 años o menos no son capaces de realizar maniobras espiratorias reproducibles, las pruebas de la función pulmonar, las pruebas de provocación bronquial y otras pruebas fisiológicas no tienen una utilidad importante en el diagnóstico del asma a esa edad. Sin embargo, al llegar a los 4–5 años de edad, es frecuente que los niños sean capaces de realizar una espirometría reproducible si les enseña a hacerlo un técnico experimentado utilizando incentivos visuales.

## Óxido nítrico exhalado

La fracción de concentración de óxido nítrico exhalado (FENO) puede medirse en los niños pequeños con la respiración corriente, y se han publicado valores normales de referencia para los niños de 1–5 años.<sup>408</sup> Una elevación de la FENO, registrada durante >4 semanas después de toda IVRA, en niños en edad preescolar con tos y sibilancias recurrentes, puede predecir el posterior diagnóstico médico de asma en la edad escolar.<sup>409</sup> La determinación de la FENO no es accesible de manera generalizada.

## Perfiles de riesgo

Se han evaluado para el uso en la práctica clínica diversos instrumentos de determinación del perfil de riesgo para identificar a los niños de 5 años o menos con sibilancias que tienen un riesgo elevado de desarrollar síntomas asmáticos persistentes.<sup>400</sup> El Asthma Predictive Index (API), basado en el Tucson Children's Respiratory Study, se ha diseñado para el uso en los niños que presentan cuatro o más episodios de respiración sibilante en un año.<sup>410</sup> En un estudio se observó que los niños con un API positivo tienen una probabilidad de presentar asma entre los 6 y los 13 años que es 4-10 veces superior a la de los niños con un API negativo, y que el 95% de los niños con un API negativo se mantenían sin asma.<sup>410</sup> La aplicabilidad y la validación del API en otros contextos requerirán nuevos estudios.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico definitivo de asma en ese grupo de niños de corta edad resulta difícil, pero tiene consecuencias clínicas importantes. En este grupo de edad resulta especialmente importante tener en cuenta y descartar otras causas alternativas que pueden causar los síntomas de sibilancias, tos y dificultad respiratoria antes de confirmar un diagnóstico de asma (Recuadro 6-3).<sup>401</sup>

## Indicaciones clave para la derivación de los niños de 5 años o menos para realizar exploraciones diagnósticas adicionales

Cualquiera de las siguientes características sugiere un diagnóstico alternativo e indica la necesidad de realizar exploraciones diagnósticas adicionales:

- Retraso del crecimiento
- Un inicio de los síntomas neonatal o muy temprano (especialmente si se asocia a un retraso del crecimiento)
- Vómitos asociados a síntomas respiratorios
- Respiración sibilante continua
- Falta de respuesta a las medicaciones de control del asma
- Ausencia de asociación de los síntomas con los desencadenantes característicos, como las IVRA virales
- Signos pulmonares o cardiovasculares focales, o dedos en palillo de tambor
- Hipoxemia fuera del contexto de una enfermedad viral

**Recuadro 6-3. Diagnósticos diferenciales frecuentes del asma en los niños de 5 años o menos**

<b>Trastorno</b>	<b>Características típicas</b>
Infecciones de vías respiratorias virales recurrentes	Principalmente tos, congestión nasal con rinorrea durante <10 días; las sibilancias suelen ser leves; ausencia de síntomas entre las infecciones
Reflujo gastroesofágico	Tos al ingerir alimento; infecciones respiratorias recurrentes; tendencia al vómito especialmente tras una toma de alimento abundante; mala respuesta a las medicaciones para el asma
Aspiración de cuerpo extraño	Episodio de tos brusca intensa y/o estridor durante el juego o la comida; infecciones respiratorias y tos recurrentes; signos pulmonares focales
Traqueomalacia	Respiración ruidosa al llorar o al comer, o durante las infecciones de vías respiratorias altas (inspiración ruidosa si es extratorácica o espiración ruidosa si es intratorácica); tos áspera; retracción inspiratoria o espiratoria; síntomas presentes a menudo desde el nacimiento; mala respuesta a las medicaciones para el asma
Tuberculosis	Respiraciones ruidosas y tos persistente; fiebre que no responde a los antibióticos normales; ganglios linfáticos agrandados; mala respuesta a los broncodilatadores o corticosteroides inhalados; contacto con alguien que tenga tuberculosis
Cardiopatía congénita	Soplo cardíaco; cianosis al comer; retraso del crecimiento; taquicardia; taquipnea o hepatomegalia; mala respuesta a las medicaciones para el asma
Fibrosis quística	Tos iniciada poco después del nacimiento; infecciones respiratorias recurrentes; retraso del crecimiento (malabsorción); deposiciones voluminosas, grasientas y sueltas
Discinesia ciliar primaria	Tos e infecciones torácicas leves recurrentes; infecciones óticas crónicas y secreción nasal purulenta; mala respuesta a las medicaciones para el asma; el situs inversus se da en alrededor del 50% de los niños con este trastorno
Anillo vascular	Respiraciones a menudo persistentemente ruidosas; mala respuesta a las medicaciones para el asma
Displasia broncopulmonar	Niño prematuro; muy bajo peso al nacer; requiere ventilación mecánica prolongada u oxigenoterapia; dificultad de respiración presente desde el nacimiento
Inmunodeficiencia	Fiebre e infecciones (incluidas las no respiratorias) recurrentes; retraso del crecimiento

## PARTE B. EVALUACIÓN Y MANEJO

### PUNTOS CLAVE

- Los objetivos del manejo del asma en los niños pequeños son similares a los aplicados en los pacientes de mayor edad:
  - Alcanzar un buen control de los síntomas y mantener los niveles de actividad normales.
  - Reducir al mínimo el riesgo de exacerbaciones del asma, deterioro del desarrollo pulmonar y efectos secundarios de la medicación.
- Los episodios de sibilancias en los niños pequeños deben tratarse inicialmente con agonistas beta<sub>2</sub> de acción corta, con independencia de que se haya establecido o no el diagnóstico de asma.
- Debe realizarse un ensayo del tratamiento de control si el patrón de los síntomas sugiere que el asma y los síntomas respiratorios no están controlados y/o si los episodios de sibilancias son frecuentes o graves.
- Debe revisarse la respuesta al tratamiento antes de decidir si se continúa utilizando. Si no se observa respuesta, deben considerarse otros diagnósticos alternativos.
- La elección del dispositivo inhalador debe estar en función de la edad y las capacidades del niño. El dispositivo preferido es un inhalador dosificador presurizado y con cámara de inhalación, utilizando una mascarilla en los niños de edad <4 años y una boquilla en la mayoría de los niños de 4–5 años.
- Revisar con frecuencia la necesidad del tratamiento del asma, puesto que los síntomas de tipo asmático pueden remitir en muchos niños pequeños.

### OBJETIVOS DEL MANEJO DEL ASMA

Al igual que ocurre en otros grupos de edad, los objetivos del manejo del asma en los niños pequeños son los siguientes:

- Alcanzar un buen control de los síntomas y mantener los niveles de actividad normales.
- Reducir al mínimo el riesgo futuro; es decir, reducir el riesgo de exacerbaciones, mantener la función pulmonar y el desarrollo de los pulmones lo más próximos posibles a lo normal, y reducir al mínimo los efectos secundarios de la medicación.

El mantenimiento de unos niveles de actividad normales es especialmente importante en los niños pequeños ya que el juego es importante para su desarrollo social y físico normal. Es importante averiguar también los objetivos del padre/cuidador, ya que pueden diferir de los objetivos médicos convencionales.

Los objetivos del manejo del asma se alcanzan mediante la colaboración entre el padre/cuidador y el equipo de profesionales de la salud, con un ciclo de:

- *Evaluar* (diagnóstico, control de los síntomas, factores de riesgo, técnica de uso del inhalador, adherencia, preferencia de los padres)
- *Ajustar el tratamiento* (medicaciones, estrategias no farmacológicas y tratamiento de los factores de riesgo modificables)
- *Examinar la respuesta* incluida la efectividad y los efectos secundarios de la medicación.

Esto se lleva a cabo en combinación con:

- Educación sanitaria de padres/cuidadores, y del niño (según cuál sea la edad)
- Enseñanza de la capacidad de uso efectivo de los dispositivos inhaladores y fomento de una buena adherencia
- Vigilancia de los síntomas por parte del padre/cuidador
- Un plan de acción escrito para el asma

### EVALUACIÓN DEL ASMA

#### ¿Qué significa “control del asma”?

Control del asma significa el grado en el que las manifestaciones del asma están controladas, con o sin tratamiento.<sup>14,48</sup> Tiene dos componentes (Recuadro 6-4): el estado del asma del niño a lo largo de las cuatro semanas previas (control de los síntomas), y de qué forma puede afectarles el asma en el futuro (riesgo futuro). En los niños pequeños, como en los pacientes

de mayor edad, se recomienda mantener una vigilancia tanto del control de los síntomas como del riesgo futuro (nivel de evidencia D). En los niños pequeños, las pruebas de la función pulmonar no son viables para la vigilancia del control del asma. La justificación de la vigilancia de los dos dominios del control del asma se describe en la p29 (“Evaluación del riesgo futuro de resultados adversos”).

### Evaluación del control de los síntomas asmáticos

Definir el control satisfactorio de los síntomas en niños de 5 años o menos resulta problemático. Los profesionales de la salud dependen casi por completo de la información aportada por los familiares y cuidadores, que pueden no conocer con qué frecuencia el niño ha presentado síntomas asmáticos, o que los síntomas respiratorios representan un asma no controlada. No se han validado medidas objetivas para evaluar el control de los síntomas en los niños de <4 años, si bien se ha desarrollado el Childhood Asthma Control Test para los niños de 4–11 años.<sup>62</sup>

En el Recuadro 6-4 se presenta un esquema práctico para evaluar el control del asma en los niños de edad ≤ 5 años, basado en la opinión actual de los expertos. Incorpora una evaluación de los síntomas; el nivel de actividad del niño y su necesidad de tratamiento sintomático/de rescate; y una evaluación de los factores de riesgo para un resultado adverso (nivel de evidencia D).

#### Recuadro 6-4. Evaluación del control del asma de la GINA en niños de 5 años o menos

A. Control de los síntomas		Nivel de control de los síntomas asmáticos		
En las últimas 4 semanas, el niño ha tenido:		Bien controlado	Parcialmente controlado	No controlado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Síntomas asmáticos diurnos durante más de unos pocos minutos, más de una vez por semana?      Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿Alguna limitación de la actividad debida al asma? (¿Corre/juega menos que otros niños, se cansa con facilidad al caminar/jugar?)      Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿Necesidad de usar medicación sintomática* más de una vez por semana?      Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿Algún despertar nocturno o tos nocturna debido al asma?      Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></li> </ul>	}	Ninguno de ellos	1–2 de ellos	3–4 de ellos
B. Riesgo futuro de un mal resultado del asma				
<i>Factores de riesgo de exacerbaciones asmáticas en los últimos meses</i>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas asmáticos no controlados</li> <li>• Una o más exacerbaciones graves en el año anterior</li> <li>• Inicio de la estación habitual de “brotes” del niño (especialmente otoño)</li> <li>• Exposiciones: humo de tabaco; contaminación del aire en interiores o en el exterior; alérgenos de interiores (por ejemplo, ácaros del polvo doméstico, cucarachas, animales de compañía, moho), especialmente en combinación con una infección viral<sup>41</sup></li> <li>• Problemas psicológicos o socioeconómicos importantes del niño o la familia</li> <li>• Mala adherencia a la medicación de control, o técnica de uso del inhalador incorrecta</li> </ul>				
<i>Factores de riesgo para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo</i>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma grave con varias hospitalizaciones</li> <li>• Antecedentes de bronquiolitis</li> </ul>				
<i>Factores de riesgo para los efectos secundarios de la medicación</i>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistémicos: tandas frecuentes de OCS; ICS en dosis altas y/o con fármacos potentes</li> <li>• Locales: ICS en dosis moderadas/altas o con fármacos potentes; técnica de uso del inhalador incorrecta; falta de protección de la piel o los ojos al usar ICS mediante un nebulizador o una cámara de inhalación con mascarilla</li> </ul>				

ICS = corticosteroides inhalados; OCS = corticosteroides orales \* Se excluye el empleo de medicación sintomática antes de realizar ejercicio

Esta clasificación del control de los síntomas asmáticos de la GINA corresponde al “control actual” del informe pediátrico de la GINA de 2009.<sup>3</sup> Antes de aumentar el nivel del tratamiento hay que asegurarse de que los síntomas del niño se deben al asma, y de que el niño tiene una buena técnica de uso del inhalador y una buena adherencia al tratamiento utilizado.

## Evaluación del riesgo futuro de resultados adversos

La relación entre el control de los síntomas y el riesgo futuro de resultados adversos como las exacerbaciones (Recuadro 6-4, p91) no se ha estudiado suficientemente en los niños pequeños. Aunque pueden producirse exacerbaciones en los niños después de meses de un buen control manifiesto de los síntomas, el riesgo es mayor si el control actual de los síntomas es malo.

Debe evitarse también el riesgo futuro de efectos nocivos debidos a una dosis excesiva de corticosteroides inhalados o sistémicos. Ello puede reducirse al mínimo asegurando que el tratamiento prescrito es el apropiado y reduciéndolo a la dosis más baja que mantenga un control satisfactorio de los síntomas y reduzca al mínimo las exacerbaciones. Debe medirse la altura del niño, que se registrará al menos una vez al año. Si se administran ICS mediante mascarilla o nebulizador, debe limpiarse la piel de la nariz y de la zona peribucal después de la inhalación para evitar efectos secundarios locales como la erupción por corticoides (enrojecimiento y atrofia).

## MEDICACIONES Y ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS ASMÁTICOS Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO

### Elección de medicaciones para niños de 5 años o menos

Puede alcanzarse un buen control del asma en la mayoría de los niños pequeños con una estrategia de intervención farmacológica.<sup>412</sup> Dicha estrategia debe elaborarse mediante la colaboración entre la familia/cuidador y el profesional de la salud. Al igual que en los niños mayores y los adultos, las medicaciones constituyen tan solo uno de los componentes del manejo del asma en los niños pequeños; otros componentes clave son la educación sanitaria, la enseñanza de capacidades de uso de dispositivos inhaladores y de fomento de la adherencia, las estrategias no farmacológicas como el control ambiental cuando ello es apropiado, la vigilancia regular y la revisión clínica (véanse los apartados posteriores de este capítulo).

Al recomendar un tratamiento para un niño pequeño, es preciso tener en cuenta cuestiones tanto generales como individuales (Recuadro 3-3, p27).

- ¿Cuál es la opción de medicación “preferida” en cada paso del tratamiento para el control de los síntomas asmáticos y reducir al mínimo el riesgo futuro? Estas decisiones se basan en los datos de eficacia, efectividad y seguridad obtenidos en los ensayos clínicos, y en datos observacionales.
- ¿En qué difiere este niño concreto del niño “medio” con asma, por lo que respecta a:
  - Respuesta al tratamiento previo
  - Preferencias de los padres (objetivos, creencias y preocupación acerca de las medicaciones)
  - Cuestiones prácticas (coste, técnica de uso del inhalador y adherencia)?

Las siguientes recomendaciones de tratamiento para los niños de 5 años o menos se basan en la evidencia existente y en la opinión de expertos. La evidencia disponible es limitada, ya que la mayoría de los ensayos clínicos realizados en este grupo de edad no han caracterizado a los participantes por lo que respecta a su patrón de síntomas, y diferentes estudios han utilizado parámetros de valoración distintos y definiciones diversas de las exacerbaciones.

Se recomienda un abordaje terapéutico escalonado (Recuadro 6-5, p94), basado en los patrones de síntomas, el riesgo de exacerbaciones y efectos secundarios, y la respuesta al tratamiento inicial. Generalmente, el tratamiento incluye un uso diario a largo plazo de medicaciones de control, con objeto de mantener el asma bien controlada, y medicaciones sintomáticas para un alivio de los síntomas según las necesidades. La elección del dispositivo inhalador es también una consideración importante (Recuadro 6-7, p97).

### ¿A qué niños se debe prescribir un tratamiento de control regular?

Las sibilancias intermitentes o episódicas de cualquier gravedad pueden constituir una respiración sibilante aislada inducida por un episodio de infección viral, un episodio de asma estacional o inducida por alérgenos, o un asma no controlada no identificada. El tratamiento *inicial* de las sibilancias es idéntico en todos estos casos: un SABA cada 4–6 horas según las necesidades durante uno o varios días hasta la desaparición de los síntomas. El tratamiento adicional de los episodios de sibilancias agudas en sí se describe más adelante (véase *Exacerbaciones asmáticas agudas en niños de 5 años o menos*). Sin embargo, existe poca certeza por lo que respecta a la adición de otros fármacos en estos niños, sobre todo cuando no está clara la naturaleza del episodio. En general, son de aplicación los siguientes principios.

- Si el patrón de síntomas sugiere un diagnóstico de asma (Recuadro 6-2, p86) y los síntomas respiratorios no están controlados (Recuadro 6-4, p91) y/o los episodios de sibilancias son frecuentes (por ejemplo, tres o más episodios en una misma estación), debe iniciarse un tratamiento de control regular (Paso 2, Recuadro 6-5, p94) y debe evaluarse



la respuesta (nivel de evidencia D). El tratamiento de control regular puede estar indicado también en un niño con episodios menos frecuentes pero más graves de sibilancias inducidas por virus (nivel de evidencia D).

- Si el diagnóstico de asma es dudoso, y es necesario repetir el tratamiento con SABA inhalados con frecuencia, por ejemplo, más de cada 6–8 semanas, debe contemplarse un ensayo del tratamiento de control regular para confirmar si los síntomas se deben o no a asma (nivel de evidencia D).

Es importante comentar la decisión de prescribir tratamiento de control y la elección de ese tratamiento con los padres o cuidadores del niño. Deben conocer tanto los beneficios como los riesgos relativos de los tratamientos, así como la importancia de mantener unos niveles normales de actividad para el normal desarrollo físico y social del niño.

## **Pasos de tratamiento para controlar los síntomas asmáticos y reducir al mínimo el riesgo futuro en niños de 5 años o menos**

El tratamiento del asma en los niños pequeños sigue un abordaje escalonado (Recuadro 6-5), con un ajuste de la medicación al alza o a la baja para alcanzar un buen control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones y efectos secundarios de la medicación. Es preciso volver a evaluar regularmente la necesidad del tratamiento de control. Se presenta una información más detallada acerca de las medicaciones para el asma en niños de 0–5 años en el Apéndice Capítulo 5, Parte C.

### ***Antes de plantear un aumento escalonado del tratamiento de control***

Si el control de los síntomas es malo y/o persisten las exacerbaciones a pesar de 3 meses de un tratamiento de control adecuado, verificar lo siguiente *antes de plantear aumento alguno del nivel de tratamiento*.

- Confirmar que los síntomas se deben a asma y no a un trastorno simultáneo o alternativo (Recuadro 6-3, p89).

En caso de duda en el diagnóstico, remitir al paciente a un experto para la evaluación.

- Verificar y corregir la técnica de uso del inhalador.
- Confirmar la buena adherencia a la dosis prescrita.
- Preguntar por factores de riesgo como la exposición a alérgenos o a humo de tabaco (Recuadro 6-4, p91).

### **PASO 1: Agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) inhalado según las necesidades**

*Opción preferida: agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) inhalado según las necesidades*

A todos los niños que presentan episodios de respiración sibilante se les debe proporcionar un SABA inhalado para el alivio de los síntomas (nivel de evidencia D), aunque ello no resulta efectivo en todos los niños.

Véase en el Recuadro 6-7 (p97) la elección del dispositivo inhalador.

#### *Otras opciones*

No se recomienda un tratamiento broncodilatador oral debido a su inicio de acción más lento y a la mayor tasa de efectos secundarios, en comparación con un SABA inhalado (nivel de evidencia D). En los niños con sibilancias inducidas por virus de manera intermitente y síntomas de intervalo, en los que la medicación de SABA inhalados no es suficiente, puede considerarse el empleo de ICS intermitentes<sup>305,413,414</sup> (véase *Manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones*, p99), pero dado el riesgo de efectos secundarios, esto sólo debe plantearse si el médico confía en que el tratamiento se utilizará de la manera apropiada.

### **PASO 2: Tratamiento de control inicial, con SABA según las necesidades**

*Opción preferida: ICS en dosis baja diaria regular más SABA según las necesidades*

Las dosis bajas diarias regulares de ICS (Recuadro 6-6, p96) se recomiendan como medicación inicial preferida para el control del asma en los niños de 5 años o menos (nivel de evidencia A).<sup>415-417</sup> Este tratamiento inicial debe administrarse durante al menos 3 meses para establecer su efectividad en la obtención de un buen control del asma.

#### *Otras opciones*

En los niños pequeños con asma persistente, el tratamiento regular con un antagonista de receptores de leucotrieno (LTRA) reduce de manera modesta los síntomas y la necesidad de corticosteroides orales en comparación con placebo.<sup>418</sup> En los

niños pequeños con sibilancias recurrentes inducidas por virus, el empleo regular de LTRA mejora algunos de los resultados del asma, en comparación con un placebo, pero no reduce la frecuencia de las hospitalizaciones, las tandas de prednisona ni el número de días sin síntomas (nivel de evidencia A).<sup>419</sup> En los niños de edad preescolar con sibilancias frecuentes inducidas por virus y con síntomas asmáticos de intervalo, puede contemplarse el uso según las necesidades<sup>420</sup> o episódico de ICS<sup>421</sup> pero debe realizarse antes un ensayo terapéutico con el uso regular de ICS.

### **PASO 3: Tratamiento de control adicional, con SABA según las necesidades**

Si 3 meses de tratamiento inicial con dosis bajas de ICS no logran controlar los síntomas, o si persisten las exacerbaciones, verificar lo siguiente *antes de plantear aumento alguno del nivel de tratamiento*.

- Confirmar que los síntomas se deben a asma y no a un trastorno simultáneo o alternativo (Recuadro 6-3, p89).
- Verificar y corregir la técnica de uso del inhalador.
- Confirmar la buena adherencia a la dosis prescrita.
- Preguntar por factores de riesgo como la exposición a alérgenos o a humo de tabaco (Recuadro 6-4, p91).

*Opción preferida: dosis moderadas de ICS (doblar la dosis diaria “baja”)*

Aumentar al doble la dosis baja inicial de ICS puede ser la mejor opción (nivel de evidencia C). Evaluar la respuesta después de 3 meses.

*Otras opciones*

Puede considerarse la adición de un LTRA a las dosis bajas de ICS, basándose en los datos obtenidos en los niños de mayor edad (nivel de evidencia D).

### **PASO 4: Continuar con el tratamiento de control y derivar al paciente a una evaluación experta**

*Opción preferida: derivar al paciente a un asesoramiento experto y pruebas diagnósticas adicionales (nivel de evidencia D).*

Si al doblar la dosis inicial de ICS no se alcanza y mantiene un buen control del asma, deberá evaluarse cuidadosamente la técnica de uso del inhalador y la adherencia a la medicación puesto que estos problemas son frecuentes en este grupo de edad. Además, debe evaluarse y abordarse el control de los factores ambientales cuando ello sea pertinente, y se reconsiderará el diagnóstico de asma. El niño debe ser remitido a una evaluación experta si el control de los síntomas continúa siendo malo y/o persisten las exacerbaciones, o si se observan o se sospechan efectos secundarios del tratamiento.

*Otras opciones*

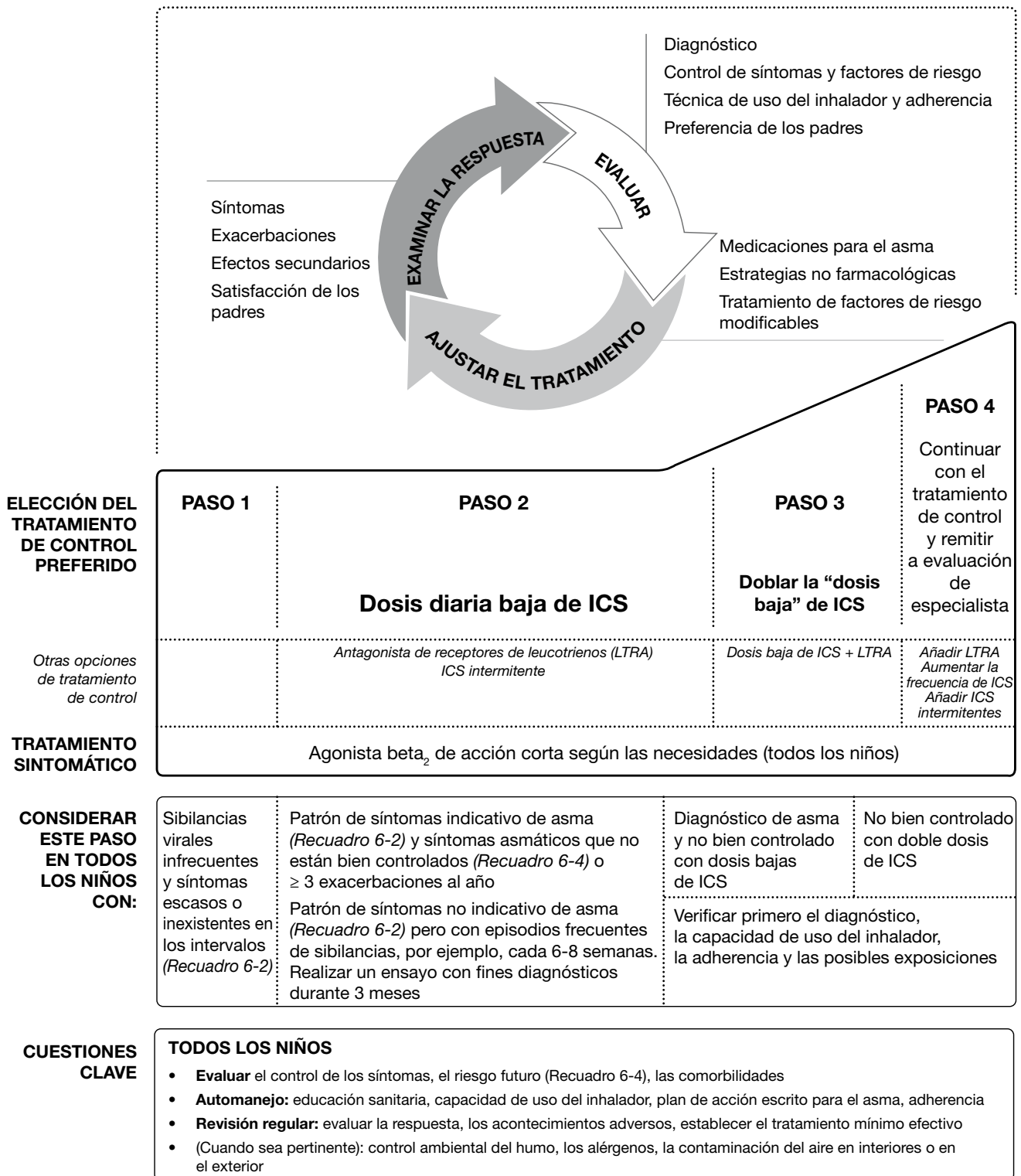
No se ha establecido cuál es el mejor tratamiento para esta población. Si se ha confirmado el diagnóstico de asma, las opciones a considerar, preferiblemente con el asesoramiento de un especialista, son las siguientes:

- Aumento adicional de la dosis de ICS (combinado tal vez con una administración más frecuente) durante unas pocas semanas hasta que mejora el control del asma del niño (nivel de evidencia D).
- Añadir un LTRA, teofilina o una dosis baja de corticosteroide oral (tan solo durante unas pocas semanas) hasta que mejora el control del asma (nivel de evidencia D).
- Añadir un empleo intermitente de ICS a los ICS diarios regulares si las exacerbaciones constituyen el principal problema (nivel de evidencia D).

La necesidad de tratamiento de control adicional debe ser evaluada de nuevo en cada visita y debe mantenerse durante el tiempo más breve posible, teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios. Los objetivos terapéuticos y su viabilidad deberán reconsiderarse y comentarse con la familia/cuidador del niño; puede llegar a ser necesario aceptar un cierto grado de persistencia de síntomas asmáticos para evitar el uso de dosis de medicación excesivas y perjudiciales.

Los datos existentes respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento inhalado combinado de ICS/agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada (LABA) en este grupo de edad son insuficientes para recomendar su empleo.

Recuadro 6-5. Abordaje escalonado del manejo a largo plazo del asma en niños de 5 años o menos



ICS: corticosteroide inhalado; LTRA: antagonista de receptores de leucotrieno. Véase en el Recuadro 6-6 la definición de "dosis baja" de ICS en los niños de 5 años o menos.

### Recuadro 6-6. Dosis diarias bajas de corticosteroides inhalados en niños de 5 años o menos

Fármaco	Dosis diaria (mcg)
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100
Budesónida pMDI + cámara de inhalación	200
Budesónida nebulizada	500
Propionato de fluticasona (HFA)	100
Ciclesonida	160
Furoato de mometasona	No estudiado a una edad inferior a 4 años
Acetónido de triamcinolona	No estudiado en este grupo de edad

HFA: propelente de hidrofluorocarbono; pMDI: inhalador dosificador presurizado

Esto no es una tabla de equivalencias clínicas. Una dosis diaria baja se define como la dosis que no se ha asociado a efectos adversos clínicos en los ensayos en los que se han utilizado evaluaciones de la seguridad.

### REVISIÓN DE LA RESPUESTA Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO

La evaluación realizada en cada visita debe incluir el control de los síntomas asmáticos y los factores de riesgo (Recuadro 6-4, p91), así como los efectos secundarios. Debe medirse la altura del niño cada año, o más a menudo. Los síntomas de tipo asmático remiten en un porcentaje sustancial de los niños de 5 años o menos,<sup>422-424</sup> por lo que la necesidad de mantener el tratamiento de control debe ser evaluada de manera regular (por ejemplo, cada 3–6 meses) (nivel de evidencia D). Si se interrumpe el tratamiento, se programará una visita de seguimiento para al cabo de 3-6 semanas, con objeto de verificar si los síntomas se han reproducido, puesto que puede ser necesario reinstaurar el tratamiento (nivel de evidencia D).

Pueden observarse notables diferencias estacionales en los síntomas y las exacerbaciones en este grupo de edad. En los niños con síntomas estacionales en los que se va a interrumpir el tratamiento de control a largo plazo diario (por ejemplo, 4 semanas después del final de la estación), debe proporcionarse al padre/cuidador un plan de acción escrito para el asma en el que se detallan los signos específicos del agravamiento del asma, las medicaciones que deben tomarse para tratarlos, y cuándo y cómo contactar con un servicio médico.

### ELECCIÓN DEL DISPOSITIVO INHALADOR

El tratamiento inhalado constituye la piedra angular del tratamiento del asma en los niños de 5 años o menos. Un inhalador dosificador presurizado (pMDI) con una cámara de inhalación con válvula (con o sin mascarilla, según la edad del niño) es el sistema de administración preferido<sup>425</sup> (Recuadro 6-7) (nivel de evidencia A). Esta recomendación se basa en estudios realizados con agonistas beta<sub>2</sub>. La cámara de inhalación debe tener una eficacia documentada en niños pequeños. La dosis administrada puede variar considerablemente entre distintas cámaras de inhalación, y ello debe tenerse en cuenta cuando se cambia de una cámara a otra.

La única técnica de inhalación posible en los niños pequeños es la de respiración corriente. El número óptimo de respiraciones necesarias para vaciar la cámara de inhalación depende del volumen corriente del niño, y del espacio muerto y el volumen de la cámara de inhalación. Generalmente, 5–10 respiraciones serán suficientes para cada pulsación. La forma en la que se usa la cámara de inhalación puede influir notablemente en la cantidad de fármaco administrado:

- El tamaño de la cámara de inhalación puede afectar a la cantidad de fármaco disponible en cada inhalación de una forma compleja que depende del fármaco prescrito y del pMDI utilizado. Los niños pequeños pueden usar cámaras de inhalación de todos los tamaños, pero teóricamente una cámara de menor volumen (<350 mL) es ventajosa en los niños muy pequeños.
- Debe efectuarse una única pulsación del pMDI cada vez, agitando el inhalador entre ellas. Las pulsaciones múltiples a la cámara de inhalación antes de la inhalación pueden reducir notablemente la cantidad de fármaco inhalada.
- El retraso en la inhalación tras la pulsación del pMDI a la cámara de inhalación puede reducir la cantidad de fármaco disponible. Esto difiere en distintas cámaras de inhalación, pero para aumentar al máximo el aporte de fármaco, la inhalación debe iniciarse lo antes posible tras la pulsación.

Si el profesional de la salud o un cuidador administra la medicación al niño, debe pulsar el pMDI tan solo cuando el niño esté preparado y la cámara de inhalación esté en la boca del niño.

- Si se utiliza una mascarilla, esta debe estar bien ajustada alrededor de la boca y la nariz, para evitar pérdidas del fármaco.
- Hay que comprobar que la válvula se mueve mientras el niño respira a través de la cámara de inhalación.
- Puede acumularse una carga estática en algunas cámaras de inhalación de plástico, lo cual atrae las partículas del fármaco y reduce el aporte pulmonar. Esta carga puede reducirse mediante el lavado de la cámara de inhalación con un detergente (sin enjuagar) y dejando que se seque al aire, pero puede volver a acumularse al cabo de un tiempo. Las cámaras de inhalación hechas de materiales antiestáticos o metales se ven menos afectadas por este problema. Si un paciente o un profesional de la salud lleva consigo una cámara de inhalación de plástico nueva para el uso de emergencia, deberá lavarla regularmente con un detergente (por ejemplo, una vez al mes) para reducir la carga estática.

Los nebulizadores, que son el único sistema alternativo de administración viable en los niños, se reservan para la minoría de niños a los que no es posible enseñar un uso efectivo de un dispositivo con cámara de inhalación. Si se utiliza un nebulizador para administrar ICS, debe usarse con una boquilla para evitar que la medicación entre en contacto con los ojos.

#### Recuadro 6-7. Elección de un dispositivo inhalador para niños de 5 años o menos

Edad	Dispositivo preferido	Dispositivo alternativo
0-3 años	Inhalador dosificador presurizado más cámara de inhalación dedicada con mascarilla	Nebulizador con mascarilla
4-5 años	Inhalador dosificador presurizado más cámara de inhalación dedicada con boquilla	Inhalador dosificador presurizado más cámara de inhalación dedicada con mascarilla o nebulizador con boquilla o mascarilla

### FORMACIÓN PARA EL AUTOMANEJO DEL ASMA EN CUIDADORES DE NIÑOS PEQUEÑOS

Debe proporcionarse una formación para el automanejo del asma a los familiares y cuidadores de los niños de 5 años o menos que presentan sibilancias cuando se sospecha que estas son causadas por asma. Un programa de formación debe incluir lo siguiente:

- Una explicación básica sobre el asma y los factores que influyen en ella
- Formación respecto a la técnica de inhalación correcta
- Información sobre la importancia de la adherencia del niño a la pauta de medicación prescrita
- Un plan de acción escrito para el asma

Para el éxito de un programa de formación sobre el asma es crucial la colaboración entre el paciente/cuidador y los profesionales de la salud, con un elevado grado de acuerdo respecto a los objetivos del tratamiento del niño, y un seguimiento intensivo (nivel de evidencia D).<sup>15</sup>

#### Planes de acción escritos para el asma

Deben proporcionarse planes de acción para los familiares/cuidadores de todos los niños con asma, incluidos los de edad igual o inferior a 5 años (nivel de evidencia D). Se ha demostrado que los planes de acción, elaborados a través de la colaboración entre un educador del asma, el profesional de la salud y la familia, son útiles en los niños mayores,<sup>426</sup> si bien no se han estudiado de manera amplia en niños de 5 años o menos. Un plan de acción escrito para el asma incluye lo siguiente:

- Una descripción de la forma en la que el padre o cuidador puede identificar cuándo se produce un deterioro del control de los síntomas
- Las medicaciones a administrar
- Cuándo y cómo obtener asistencia médica, incluidos los números de teléfono de los servicios de emergencia disponibles (por ejemplo, consultas de médicos, servicios de urgencias y hospitales, servicios de ambulancias y farmacias de urgencias). Se incluye una información sobre los tratamientos que pueden iniciarse en el domicilio del paciente en el apartado siguiente, *Parte C: Manejo del agravamiento del asma y las exacerbaciones en niños de 5 años o menos*.

## PARTE C. MANEJO DEL AGRAVAMIENTO DEL ASMA Y LAS EXACERBACIONES EN NIÑOS DE 5 AÑOS O MENOS

### PUNTOS CLAVE

- Los síntomas iniciales de las exacerbaciones en los niños pequeños pueden incluir un aumento de los síntomas; aumento de la tos, en especial por la noche; letargia o reducción de la tolerancia al ejercicio; deterioro de las actividades diarias, incluida la alimentación; y una mala respuesta a la medicación sintomática.
- Entregar un plan de acción escrito para el asma a los padres/cuidadores de los niños pequeños con asma, de manera que puedan identificar un ataque grave, iniciar el tratamiento e identificar cuándo es necesario un tratamiento hospitalario urgente.
  - El tratamiento inicial en el domicilio se realiza con un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta (SABA) inhalado, y se revisa al cabo de 1 hora o antes de ese plazo.
  - Los padres/cuidadores deben solicitar asistencia médica urgente si el niño presenta un compromiso agudo, letargia, no responde al tratamiento broncodilatador inicial o su estado empeora, especialmente si se trata de niños de edad < 1 año.
  - La atención médica debe solicitarse el mismo día si es necesario el empleo de SABA inhalados con una frecuencia superior a cada 3 horas o durante más de 24 horas.
  - Tan solo hay evidencias débiles que respaldan el uso de corticosteroides orales iniciado por los padres.
- En los niños que son atendidos en atención primaria o en un centro de asistencia aguda por una exacerbación del asma:
  - Evaluar la gravedad de la exacerbación al tiempo que se inicia un tratamiento con SABA (2–6 inhalaciones cada 20 minutos durante la primera hora) y oxigenoterapia (para mantener una saturación del 94–98%).
  - Recomendar el traslado inmediato al hospital si no hay respuesta a los SABA inhalados en el plazo de 1-2 horas; si el niño no puede hablar o beber o muestra retracciones subcostales o cianosis; si no se dispone de recursos en el domicilio; o si la saturación de oxígeno es <92% respirando aire ambiental.
  - Administrar por vía oral prednisona/prednisolona 1–2 mg/kg/día durante un periodo de hasta 5 días, con un máximo de 20 mg/día para los niños de 0-2 años, y de 30 mg/día para los de 3-5 años.
- Los niños que han experimentado una exacerbación asmática tienen un riesgo de sufrir nuevas exacerbaciones. Debe disponerse un seguimiento en el plazo de 1 semana tras una exacerbación, con objeto de planificar el manejo continuado del asma.

### DIAGNÓSTICO DE LAS EXACERBACIONES

Un brote o exacerbación de asma en los niños de 5 años o menos se define como un deterioro agudo o subagudo del control de los síntomas, que es suficiente para causar una alteración o un riesgo para la salud, y requiere una visita de un profesional de la salud o un tratamiento con corticosteroides sistémicos. A veces se denominan “episodios”.

Los síntomas iniciales de una exacerbación pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- Un aumento agudo o subagudo de las sibilancias y la dificultad respiratoria
- Un aumento de la tos, especialmente mientras el niño duerme
- Letargia o reducción de la tolerancia al ejercicio
- Deterioro de las actividades diarias, incluida la alimentación
- Una mala respuesta a la medicación sintomática

En un estudio de niños de 2–5 años de edad, la combinación del aumento de tos diurna, sibilancias diurnas y uso de agonistas beta<sub>2</sub> por la noche fue un predictor potente, a nivel de grupo, de una exacerbación inminente (1 día después). Esta combinación predijo alrededor del 70% de las exacerbaciones, con una tasa baja de resultados falsos positivos del 14%. En cambio, no hubo ningún síntoma individual que predijera una exacerbación asmática inminente.<sup>427</sup>

Es frecuente que los síntomas de vías respiratorias altas precedan al inicio de una exacerbación asmática, lo cual indica el importante papel que desempeñan las IVRA virales en el desencadenamiento de exacerbaciones en muchos niños con asma, aunque no todos.

## MANEJO DOMICILIARIO INICIAL DE LAS EXACERBACIONES ASMÁTICAS

El manejo inicial incluye un plan de acción para permitir que los familiares del niño y los cuidadores identifiquen el empeoramiento del asma e inicien el tratamiento, identifiquen cuándo es grave y cuándo es necesario un tratamiento de urgencia hospitalario, y dispongan de recomendaciones para el seguimiento (nivel de evidencia D). Este plan de acción debe incluir una información específica acerca de las medicaciones y dosis y de cuándo y cómo acceder a la asistencia médica.

### Necesidad de atención médica urgente

Los padres/cuidadores deben saber que han de solicitar una atención médica inmediata si:

- El niño presenta un compromiso agudo
- Los síntomas no se alivian rápidamente con un broncodilatador inhalado
- El periodo de alivio sintomático tras las dosis de SABA va siendo progresivamente más corto
- Un niño de menos de 1 año necesita dosis de SABA inhalados repetidas a lo largo de varias horas.

### Tratamiento domiciliario inicial

#### *SABA inhalados mediante mascarilla o cámara de inhalación, y examinar la respuesta*

El padre/cuidador debe iniciar el tratamiento con dos inhalaciones de SABA (200 mcg salbutamol o su equivalente), cada una por separado, a través de un dispositivo de cámara de inhalación con o sin una mascarilla (nivel de evidencia D). Esto puede repetirse otras dos veces a intervalos de 20 minutos, en caso necesario. El niño debe ser observado por la familia/cuidador y, si mejora, debe permanecer en una atmósfera de calmada y tranquilizadora durante una hora o más. Debe solicitarse atención médica urgente si se da cualquiera de las circunstancias antes citadas; o bien el mismo día si son necesarias más de 6 inhalaciones de SABA para el alivio de los síntomas en las 2 primeras horas, o si el niño no se ha recuperado después de 24 horas.

#### *Tanda de corticosteroides orales o inhalados iniciada por la familia/cuidador*

Aunque se utiliza en algunas partes del mundo, la evidencia que respalda el inicio de un tratamiento con corticosteroides orales (OCS) por parte de la familia/cuidadores en el manejo en el hogar de las exacerbaciones asmáticas en los niños es débil.<sup>428-432</sup> Algunos estudios han utilizado dosis altas de ICS (1600 mcg/día, preferiblemente divididos en cuatro dosis fraccionadas a lo largo del día) durante un periodo de hasta 10 días, empezando con el primer signo de IVRA o exacerbación.<sup>305,413,414,433,434,421</sup> Sin embargo, dado el alto potencial de efectos secundarios, sobre todo si el tratamiento se continúa de manera inadecuada o se administra con frecuencia, los OCS administrados por la familia o las dosis altas de ICS solamente deben plantearse en los casos en los que el profesional de la salud esté seguro de que las medicaciones serán utilizadas de manera apropiada, y que se mantendrá una vigilancia estricta de posibles efectos secundarios en el niño.

## MANEJO DE LAS EXACERBACIONES ASMÁTICAS AGUDAS EN ATENCIÓN PRIMARIA O EN EL HOSPITAL

### Evaluación de la gravedad de la exacerbación

Realizar una breve anamnesis y exploración al mismo tiempo que se inicia el tratamiento (Recuadro 6-8). La presencia de cualquiera de las características de una exacerbación grave indicadas en el Recuadro 6-8 constituye un indicador de la necesidad de un tratamiento urgente y de un traslado inmediato al hospital (nivel de evidencia D). Una saturación de oxígeno por pulsioximetría de <92% en el momento de presentación (antes del tratamiento broncodilatador o con oxigenoterapia) se asocia a una morbilidad elevada y a una probable necesidad de hospitalización; una saturación del 92–95% se asocia también a un mayor riesgo.<sup>319</sup> La agitación, la somnolencia y la confusión son características asociadas a la hipoxemia cerebral. Un tórax silencioso a la auscultación indica una ventilación mínima, insuficiente para producir sibilancias.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación clínica como la PRAM (Preschool Respiratory Assessment Measure) y la PASS (Pediatric Asthma Severity Score) para evaluar la gravedad de las exacerbaciones asmáticas agudas en los niños.<sup>435</sup>

**Recuadro 6-8. Evaluación inicial de las exacerbaciones asmáticas agudas en niños de 5 años o menos**

Síntomas	Leves	Intensos*
Alteración del nivel de conciencia	No	Agitado, confuso o somnoliento
Oximetría en el momento de la presentación (SaO <sub>2</sub> ) **	>95%	<92%
Habla†	Frases enteras	Palabras
Frecuencia del pulso	<100 latidos/minuto	>200 latidos/minuto (0–3 años) >180 latidos/minuto (4–5 años)
Cianosis central	Ausente	Probablemente presente
Intensidad de las sibilancias	Variable	El tórax puede ser silencioso

\*Cualquiera de estas características indica una exacerbación asmática grave. \*\*Oximetría antes del tratamiento con oxigenoterapia o broncodilatador.

† Debe tenerse en cuenta la capacidad normal del niño en función de su desarrollo.

**Indicaciones para el traslado inmediato al hospital**

Los niños con manifestaciones de una exacerbación grave que no se resuelve en un plazo de 1–2 horas a pesar de la administración repetida de SABA inhalados, con o sin OCS, deben ser derivados al hospital para su observación y ulterior tratamiento (nivel de evidencia D). Otras indicaciones son el paro respiratorio o el paro inminente; la falta de supervisión en el domicilio o la consulta del médico; y la reaparición de los signos de una exacerbación grave en un plazo de 48 horas (sobre todo si se ha administrado ya un tratamiento con OCS). Además, debe solicitarse atención médica de forma temprana en los niños de menos de 2 años de edad, dado que el riesgo de deshidratación y fatiga respiratoria es mayor (Recuadro 6-9).

**Recuadro 6-9. Indicaciones para el traslado inmediato al hospital en niños de 5 años o menos**

<b>Está indicado el traslado inmediato al hospital si un niño de edad ≤ 5 años con asma presenta alguna de las siguientes características:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la evaluación inicial o posterior               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ El niño no es capaz de hablar ni de beber</li> <li>○ Cianosis</li> <li>○ Retracción subcostal</li> <li>○ Saturación de oxígeno &lt;92% respirando aire ambiental</li> <li>○ Tórax silente a la auscultación</li> </ul> </li> <li>• Falta de respuesta al tratamiento broncodilatador inicial               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Falta de respuesta a 6 inhalaciones de SABA inhalados (2 inhalaciones distintas, repetidas 3 veces) a lo largo de 1–2 horas</li> <li>○ Taquipnea persistente* a pesar de tres administraciones de SABA inhalados, aun cuando el niño presente otros signos clínicos de mejora</li> </ul> </li> <li>• Entorno social que dificulta la administración del tratamiento agudo, o padres/cuidador que no son capaces de aplicar el manejo del asma aguda en el domicilio</li> </ul>

\*Frecuencias respiratorias normales: <60 respiraciones/minuto en niños de 0–2 meses; <50 respiraciones/minuto en niños de 2–12 meses; <40 respiraciones/minuto en niños de 1–5 años.



## Tratamiento de emergencia y farmacoterapia inicial

### Oxígeno

Tratar la hipoxemia de manera urgente con oxígeno por mascarilla para alcanzar y mantener una saturación de oxígeno percutánea del 94–98% (nivel de evidencia A). Para evitar la hipoxemia durante los cambios del tratamiento, los niños con un compromiso agudo deben ser tratados de inmediato con oxígeno y SABA (2,5 mg de salbutamol o su equivalente diluidos en 3 mL de solución salina normal estéril) administrados con un nebulizador impulsado por oxígeno (si se dispone de él). Este tratamiento no debe retrasarse, y puede aplicarse incluso antes de haber finalizado la evaluación completa.

### Tratamiento broncodilatador

La dosis inicial de SABA puede administrarse mediante un pMDI con cámara de inhalación y mascarilla o boquilla o con un nebulizador impulsado por aire; o bien, si la saturación de oxígeno es baja, con un nebulizador impulsado por oxígeno (como se describe más arriba). En la mayor parte de los niños, se prefiere el uso de un pMDI más cámara de inhalación ya que es más eficiente que un nebulizador para la administración del broncodilatador <sup>425,436</sup> (nivel de evidencia A). La dosis inicial de SABA es de dos inhalaciones de salbutamol (100 mcg por inhalación) o su equivalente, excepto en el asma aguda grave, en la que deben administrarse seis inhalaciones. Cuando se usa un nebulizador, se recomienda una dosis de 2,5 mg de salbutamol en solución. La frecuencia de administración depende de la respuesta observada a lo largo de 1–2 horas (véase más adelante).

En los niños con exacerbaciones moderadas-graves y una mala respuesta al SABA inicial, puede añadirse bromuro de ipratropio, mediante 2 inhalaciones de 80 mcg (o 250 mcg mediante nebulizador) cada 20 minutos solamente durante 1 hora.<sup>437</sup>

### Sulfato de magnesio

No se ha establecido aún el papel del sulfato de magnesio para los niños de 5 años o menos, ya que hay pocos estudios en ese grupo de edad. Puede contemplarse el empleo de sulfato de magnesio isotónico nebulizado como adyuvante al tratamiento estándar con nebulizador de salbutamol e ipratropio en la primera hora de tratamiento en los niños de  $\geq 2$  años con asma aguda grave (por ejemplo, saturación de oxígeno  $< 92\%$ , Recuadro 6-8, p100), sobre todo en los que presentan síntomas de una duración  $< 6$  horas.<sup>438</sup> También se ha usado sulfato de magnesio intravenoso en una dosis única de 40-50 mg/kg (máximo 2 g) mediante infusión lenta (20–60 minutos).

### Evaluación de la respuesta y tratamiento broncodilatador adicional

Los niños con una exacerbación asmática grave deben mantenerse en observación durante al menos 1 hora tras el inicio del tratamiento, y entonces puede programarse el tratamiento posterior.

- *Si los síntomas persisten después del broncodilatador inicial:* pueden administrarse otras 2–6 inhalaciones de salbutamol (según la gravedad) 20 minutos después de la primera dosis y puede repetirse la administración a intervalos de 20 minutos durante una hora. La falta de respuesta tras 1 hora, o el deterioro aparecido antes de ese plazo, deben motivar un ingreso urgente en el hospital y una tanda breve de corticosteroides orales (nivel de evidencia D).
- *Si los síntomas han mejorado en 1 hora pero reaparecen en un plazo de 3–4 horas:* pueden administrarse al niño dosis más frecuentes de broncodilatador (2–3 inhalaciones cada hora), y deben utilizarse corticosteroides orales. El niño puede tener que permanecer en el servicio de urgencias o, si está en su domicilio, deberá mantenerse en observación por parte de la familia/cuidador y con un acceso rápido a la asistencia de emergencia. Los niños que no responden a 10 inhalaciones de SABA en un periodo de 3–4 horas deben ser remitidos al hospital (nivel de evidencia D).
- *Si los síntomas se resuelven rápidamente después del broncodilatador inicial y no reaparecen durante 1–2 horas:* puede no ser necesario ningún tratamiento adicional. Pueden administrarse nuevas dosis de SABA cada 3–4 horas (hasta un total de 10 inhalaciones/24 horas) y, si los síntomas persisten más allá de 1 día, están indicados otros tratamientos como los corticoides inhalados u orales (nivel de evidencia D), tal como se describe más adelante.

**Recuadro 6-10. Manejo inicial de las exacerbaciones asmáticas agudas en niños de 5 años o menos**

Tratamiento	Dosis y administración
Oxigenoterapia	Al 24% mediante mascarilla (generalmente, 1 L/minuto) para mantener la saturación de oxígeno en el 94–98%
Agonista beta <sub>2</sub> de acción corta (SABA)	2–6 inhalaciones de salbutamol mediante cámara de inhalación, o bien 2,5 mg de salbutamol mediante nebulizador, cada 20 minutos durante la primera hora*, seguido de una nueva evaluación de la gravedad. Si los síntomas persisten o reaparecen, administrar otras 2–3 inhalaciones por hora. Ingreso en el hospital si son necesarias >10 inhalaciones en 3–4 horas
Corticosteroides sistémicos	Administrar una dosis inicial de prednisolona oral (1–2 mg/kg hasta un máximo de 20 mg en los niños de edad <2 años; 30 mg en los niños de 2–5 años) O BIEN, metilprednisolona intravenosa 1 mg/kg cada 6 horas en el día 1
Opciones adicionales en la primera hora de tratamiento	
Bromuro de ipratropio	En los niños con exacerbaciones moderadas-graves, 2 inhalaciones de bromuro de ipratropio 80 mcg (o 250 mcg mediante nebulizador) cada 20 minutos durante 1 hora solamente
Sulfato de magnesio	Considerar el uso de sulfato de magnesio isotónico nebulizado (150 mg) con 3 dosis en la primera hora de tratamiento en los niños de ≥2 años de edad con una exacerbación grave (Recuadro 6-8, p100)

\*Si la inhalación no es posible, puede administrarse un bolo intravenoso de terbutalina 2 mcg/kg a lo largo de 5 minutos, seguido de una infusión continua de 5 mcg/kg/hora<sup>439</sup> (nivel de evidencia C). El niño debe ser objeto de una vigilancia estricta, y debe ajustarse la dosis según la mejoría clínica y los efectos secundarios. Véase en la p106 el tratamiento adicional y continuado, incluido el tratamiento de control.

**Tratamiento adicional**

Cuando es necesario un tratamiento adicional al de SABA para una exacerbación, las opciones disponibles para los niños de este grupo de edad son las de ICS; una tanda corta de corticosteroide oral; y/o LTRA. Sin embargo, el beneficio clínico de estas intervenciones (en especial por lo que respecta a criterios de valoración como las hospitalizaciones y los resultados a más largo plazo) no ha sido muy notable.

**Mantenimiento del tratamiento de control actual (si se ha prescrito)**

Los niños a los que se ha prescrito un tratamiento de mantenimiento con ICS, LTRA o ambos deben continuar recibiendo la dosis prescrita durante y después de la exacerbación (nivel de evidencia D).

**Corticosteroides inhalados**

En los niños que no han recibido anteriormente tratamiento con ICS, puede administrarse una dosis inicial de ICS del doble de la dosis diaria baja indicada en el Recuadro 6-6 (p96) que puede mantenerse durante unas pocas semanas o meses (nivel de evidencia D). Algunos estudios han utilizado dosis altas de ICS (1600 mcg/día, preferiblemente fraccionados en cuatro dosis a lo largo del día y administrados durante 5–10 días) ya que esto puede reducir la necesidad de uso de OCS.<sup>305,413,414,433,434</sup> Sin embargo, es preciso tener en cuenta el potencial de efectos secundarios existente con las dosis altas de ICS, y se requiere una vigilancia estricta del niño. En los niños que están siendo tratados ya con ICS, el aumento de la dosis al doble no resultó efectivo en un pequeño estudio de niños mayores,<sup>303</sup> y no existen estudios en niños de 5 años o menos; este enfoque deberá reservarse principalmente para casos individuales, y debe comportar siempre un seguimiento regular (nivel de evidencia D).

**Antagonistas de receptores de leucotrienos**

En los niños de 2–5 años con sibilancias virales intermitentes, un estudio ha observado que una tanda corta de LTRA por vía oral (durante 7–20 días, empezando al iniciarse una IVRA o a la primera señal de síntomas asmáticos) redujo los síntomas, el uso de recursos de asistencia sanitaria y el tiempo de ausencia al trabajo del cuidador.<sup>440</sup> En cambio, en otro estudio no se observó un efecto significativo sobre los días sin episodios (variable de valoración principal), el uso de OCS, el uso de recursos de asistencia sanitaria, la calidad de vida o la hospitalización en los niños con o sin un resultado de Asthma

Predictive Index (API) positivo. Sin embargo, la limitación de la actividad y una puntuación de las molestias por síntomas mejoraron de manera significativa, en especial en los niños con un API positivo.<sup>441</sup>

### **Corticosteroides orales**

En los niños con exacerbaciones graves, actualmente se recomienda una dosis de OCS equivalente a prednisona 1–2 mg/kg/día, con un máximo de 20 mg/día para los niños de menos de 2 años de edad y 30 mg/día para los niños de 2–5 años (nivel de evidencia A),<sup>442</sup> aunque en varios estudios no se ha podido demostrar beneficio alguno con una administración más temprana (por ejemplo por parte de los padres) durante los periodos de agravamiento de sibilancias (nivel de evidencia D).<sup>428-431,443,444</sup> Una tanda de 3–5 días es suficiente en la mayoría de los niños y puede suspenderse de manera brusca (nivel de evidencia D).

Con independencia de que la intervención consista en corticosteroides o en LTRA, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa de la gravedad de los síntomas. Cuanto antes se inicia el tratamiento en relación con el comienzo de los síntomas, más probable es que pueda atenuarse o prevenirse la exacerbación inminente.

### **Alta y seguimiento después de una exacerbación**

Antes del alta, el estado del niño debe ser estable (por ejemplo, ya no debe estar en cama y debe poder comer y beber sin problemas).

Los niños que han sufrido recientemente una exacerbación asmática tienen un riesgo de presentar nuevos episodios y requieren un seguimiento. El objetivo es asegurar una recuperación completa, establecer la causa de la exacerbación, y, en caso necesario, establecer el tratamiento de mantenimiento adecuado y la adherencia (nivel de evidencia D).

Antes del alta del servicio de urgencias o del hospital, la familia/cuidadores deben recibir las siguientes recomendaciones e información (todo ello con un nivel de evidencia D).

- Instrucciones sobre la forma de identificar los signos de recurrencia y agravamiento del asma. Deben identificarse los factores que han desencadenado la exacerbación y deben aplicarse estrategias destinadas a la evitación de esos factores en el futuro.
- Un plan de acción individualizado, escrito, que incluya información detallada de los servicios de urgencias accesibles.
- Una revisión cuidadosa de la técnica de uso del inhalador.
- Recomendaciones sobre el ulterior tratamiento, en las que se explique que:
  - Deben usarse SABA según las necesidades, pero deben registrarse las necesidades diarias, para asegurarse de que disminuyen a lo largo del tiempo, hasta llegar a los niveles previos a la exacerbación.
  - El tratamiento con ICS se ha iniciado en los casos apropiados (al doble de la dosis inicial del Recuadro 6-6 (p96) durante el primer mes siguiente al alta, luego se ajusta según las necesidades), o se ha continuado, en los pacientes a los que se había prescrito anteriormente una medicación de control.
- Un aporte de SABA y, cuando ello sea aplicable, el resto de la tanda de corticoide oral, ICS o LTRA.
- Una cita para una visita de seguimiento en un plazo de 2–7 días y otra en un plazo de 1–2 meses, según el contexto clínico, social y práctico en el que se haya producido la exacerbación.



## **Capítulo 7.**

# **Prevención primaria del asma**

## PUNTOS CLAVE

- El desarrollo y la persistencia del asma son impulsados por interacciones entre los genes y el entorno. En los niños existe una “ventana de oportunidad” durante el periodo intrauterino y la fase inicial de la vida, pero los estudios de intervención existentes son limitados.
- Para las estrategias de intervención que incluyen la evitación de alérgenos:
  - Las estrategias dirigidas a un único alérgeno no han resultado efectivas.
  - Las estrategias que incluyen múltiples aspectos pueden ser efectivas, pero no se han identificado los componentes esenciales.
- Las recomendaciones actuales, basadas en evidencia de alta calidad o en el consenso, incluyen lo siguiente:
  - Evitar la exposición al humo de tabaco ambiental durante el embarazo y el primer año de vida.
  - Fomentar el parto vaginal.
  - Recomendar la lactancia materna por sus beneficios generales para la salud (no necesariamente para la prevención del asma).
  - Cuando sea posible, evitar el uso de paracetamol (acetaminofén) y de antibióticos de amplio espectro durante el primer año de vida.

## FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DEL ASMA

En general, se cree que el asma es una enfermedad heterogénea cuyo inicio y persistencia son impulsados por interacciones entre los genes y el entorno. Las más importantes de estas interacciones son las que pueden producirse en la fase inicial de la vida e incluso en el periodo de desarrollo intrauterino. Hay un consenso respecto a la existencia de una “ventana de oportunidad” durante el embarazo y en la fase inicial de la vida, durante la cual los factores ambientales pueden influir en la aparición del asma. Múltiples factores ambientales, tanto biológicos como sociológicos, pueden ser importantes en el desarrollo del asma. Los datos que respaldan el papel de los factores de riesgo ambientales en el desarrollo del asma se centran en lo siguiente: nutrición, alérgenos (tanto inhalados como ingeridos), contaminación (especialmente el humo de tabaco ambiental), microbios y factores psicosociales. Puede consultarse una información adicional acerca de los factores que contribuyen al desarrollo del asma, incluida el asma ocupacional, en el Apéndice Capítulo 2.

Se entiende por “prevención primaria” la prevención del inicio de la enfermedad. Este capítulo se centra en la prevención primaria en los niños. Para las estrategias de prevención del asma ocupacional, véanse la p64 y los artículos de revisión.<sup>28</sup>

## PREVENCIÓN DEL ASMA EN LOS NIÑOS

### Nutrición

#### *Lactancia materna*

A pesar de la existencia de muchos estudios que describen un efecto beneficioso de la lactancia materna en cuanto a la prevención del asma, los resultados son contradictorios, y debe tenerse precaución al decir a las familias que la lactancia materna prevendrá el asma.<sup>445</sup> La lactancia materna reduce los episodios de sibilancias en la fase inicial de la vida; sin embargo, es posible que no prevenga el desarrollo de un asma persistente (nivel de evidencia D). Sea cual sea su efecto sobre el desarrollo del asma, la lactancia materna debe recomendarse por todos sus demás efectos beneficiosos favorables (nivel de evidencia A).

#### *Vitamina D*

El consumo de vitamina D puede realizarse a través de la dieta, los suplementos de la dieta o la luz solar. En una revisión sistemática de estudios de cohorte, de casos y controles y transversales, se llegó a la conclusión de que el consumo materno de vitamina D, y el de vitamina E, se asociaba a un menor riesgo de enfermedades causantes de sibilancias en los niños.<sup>446</sup>

#### *Introducción tardía de alimentos sólidos*

A comienzos de la década de 1990, muchos organismos y sociedades nacionales de pediatría recomendaron una introducción tardía de los alimentos sólidos, en especial en los niños con un riesgo elevado de desarrollar alergia. Las guías actuales no recomiendan una evitación estricta de los alimentos de alto riesgo,<sup>253</sup> pero serán necesarios estudios prospectivos y cuidadosamente controlados para resolver de forma concluyente esta controversia.

## **Probióticos**

Un metaanálisis ha aportado una evidencia insuficiente para recomendar el uso de probióticos en la prevención de la enfermedad alérgica (asma, rinitis, eccema o alergia alimentaria).<sup>447</sup>

## **Alérgenos inhalados**

La sensibilización a aeroalérgenos inhalados en interiores es generalmente más importante que la sensibilización a alérgenos del exterior para la presencia y/o el desarrollo del asma. Aunque parece haber una relación lineal entre la exposición y la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico,<sup>448,449</sup> la relación en cuanto a los alérgenos de animales parece ser más compleja. Algunos estudios han observado que la exposición a alérgenos de animales de compañía se asocia a un aumento del riesgo de sensibilización a esos alérgenos,<sup>450,451</sup> así como de asma y sibilancias.<sup>452,453</sup> En cambio, otros estudios han puesto de manifiesto una *disminución* del riesgo de desarrollar alergia con la exposición a los animales de compañía.<sup>454,455</sup> En una revisión de más de 22.000 niños en edad escolar de 11 cohortes de nacimiento de Europa, no se observó correlación alguna entre la presencia de animales de compañía en el hogar en la fase inicial de la vida y una prevalencia superior o inferior de asma en los niños.<sup>456</sup> En resumen, los datos existentes son insuficientes para recomendar que se intente reducir o aumentar la exposición prenatal o en la fase inicial de la vida a alérgenos sensibilizadores frecuentes, incluidos los animales de compañía, para prevenir las alergias y el asma.

Los estudios de cohortes de nacimiento aportan algunas evidencias que es preciso tener en cuenta. En un metaanálisis se observó que los estudios de intervenciones centradas en la reducción de la exposición a un único alérgeno no influyen de manera significativa en la aparición de asma, pero que las intervenciones que incluían múltiples aspectos, como la del estudio Isle of Wight,<sup>457</sup> el Canadian Asthma Primary Prevention Study,<sup>458</sup> y el estudio Prevention of Asthma in Children<sup>459</sup> se asociaron a un menor riesgo de diagnóstico de asma en los niños pequeños de menos de 5 años.<sup>460</sup> Dos estudios con intervenciones en múltiples aspectos, en los que se realizó un seguimiento de niños después de los 5 años de edad mostraron un efecto protector significativo tanto antes como después de la edad de 5 años.<sup>457,461</sup> El estudio The Isle of Wight ha mostrado un efecto beneficioso positivo continuado de una intervención aplicada en la fase inicial de la vida, que se mantiene hasta los 18 años de edad;<sup>462</sup> sin embargo, continúa sin haberse establecido exactamente qué componentes de la intervención fueron importantes y qué cambios específicos se introdujeron en el mecanismo de producción.

## **Contaminantes**

El tabaquismo materno durante el embarazo es la vía más directa de exposición prenatal al humo del tabaco.<sup>463</sup> En un metaanálisis se llegó a la conclusión de que el tabaquismo prenatal tenía su máximo efecto en los niños pequeños, mientras que el tabaquismo postnatal parecía ser relevante tan solo para el desarrollo del asma en niños mayores.<sup>464</sup>

La exposición a contaminantes del exterior, como el hecho de vivir cerca de una carretera importante, se asocia a un aumento del riesgo de asma,<sup>465</sup> pero un estudio ha sugerido que es posible que esto sea importante tan solo en los niños que están expuestos también al humo del tabaco en el periodo intrauterino o en la fase inicial de la vida.<sup>466</sup>

## **Efectos microbianos**

La “hipótesis de la higiene”, y las denominaciones acuñadas más recientemente de “hipótesis de la microflora” o “hipótesis de la biodiversidad”,<sup>467</sup> sugieren que la interacción humana con la microbiota puede ser beneficiosa en la prevención del asma. Por ejemplo, hay un riesgo de asma inferior en los niños que han crecido en una granja con exposición a establos y consumo de leche de la granja sin tratar, en comparación con los niños que han crecido en otros entornos.<sup>468</sup> El riesgo de asma se reduce también en los niños cuyos dormitorios tienen niveles elevados de endotoxinas de lipopolisacáridos de origen bacteriano.<sup>469,470</sup> De igual modo, los niños de hogares en los que hay  $\geq 2$  perros o gatos tienen una probabilidad de ser alérgicos inferior a la de los niños de hogares sin perros ni gatos.<sup>455</sup> La exposición del recién nacido a la flora microvaginal de la madre a través del parto vaginal puede ser beneficiosa también; la prevalencia de asma es superior en los niños nacidos por cesárea, en comparación con los nacidos por parto vaginal.<sup>471</sup> Esto puede estar en relación con diferencias de la microbiota intestinal del niño según el tipo de parto.<sup>472</sup>

## **Medicaciones**

El uso de antibióticos durante el embarazo y en los niños pequeños se ha asociado al desarrollo de asma en una fase posterior de la vida,<sup>473-475</sup> si bien no todos los estudios han mostrado esta asociación.<sup>476</sup> La toma de analgésicos, paracetamol (acetaminofén), puede asociarse al asma tanto en niños como en adultos<sup>477</sup> y su uso frecuente en mujeres embarazadas se ha asociado al asma en sus hijos.<sup>478</sup>

## Factores psicosociales

El entorno social al que está expuesto el niño puede contribuir también al desarrollo y la gravedad del asma. El desasosiego materno que persiste tras el parto y durante la fase inicial de la edad escolar se ha asociado a un aumento del riesgo de que el hijo presente asma.<sup>473</sup>

## RECOMENDACIONES RESPECTO A LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ASMA

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios de cohorte y observacionales, a los padres que se interesan por conocer cómo reducir el riesgo de que sus hijos desarrollen asma, se les pueden dar las recomendaciones que se resumen en el Recuadro 7-1.

Existe un interés por la investigación de otras estrategias para la prevención del asma, basadas en asociaciones conocidas. Por ejemplo, la infección por el virus respiratorio sincitial se asocia a sibilancias recurrentes frecuentes, y el tratamiento preventivo de los recién nacidos prematuros con inyecciones mensuales del anticuerpo monoclonal palivizumab (prescrito para la profilaxis del virus respiratorio sincitial) se asocia a una reducción de las sibilancias recurrentes en el primer año de vida.<sup>479</sup>

Posiblemente el factor más importante sea la necesidad de proporcionar un entorno de apoyo, positivo, que reduzca el estrés y fomente que las familias tomen decisiones que las hagan sentir cómodas.

### Recuadro 7-1. Recomendaciones respecto a la prevención primaria del asma en niños de 5 años o menos

A los padres que se interesan por saber cómo reducir el riesgo de que su hijo presente asma se les pueden dar las siguientes recomendaciones:

- Los niños no deben estar expuestos al humo de tabaco ambiental durante el embarazo ni tras el nacimiento
- Debe fomentarse el parto vaginal cuando sea posible
- Se recomienda la lactancia materna, por razones distintas de la prevención de la alergia y el asma
- Debe desaconsejarse el uso de antibióticos de amplio espectro durante el primer año



## Capítulo 8.

# Aplicación de estrategias de manejo del asma en los sistemas sanitarios

## PUNTOS CLAVE

- Con objeto de mejorar la asistencia del asma y los resultados clínicos obtenidos en los pacientes, no solo deben elaborarse recomendaciones basadas en la evidencia, sino que también deben difundirse y aplicarse a nivel nacional y local, y deben integrarse en la práctica clínica.
- Las recomendaciones para la aplicación de estrategias de asistencia en el asma se basan en muchos programas utilizados con éxito en todo el mundo.
- La aplicación requiere una estrategia basada en la evidencia, en la que intervengan los grupos de profesionales y todas las partes interesadas, y debe tener en cuenta las condiciones culturales y socioeconómicas locales.
- Debe evaluarse la relación coste-efectividad de los programas de aplicación, para poder tomar la decisión de continuarlos o modificarlos.
- La adaptación y aplicación local de las estrategias de asistencia para el asma se ven facilitadas por el uso de los instrumentos desarrollados para este fin.

## INTRODUCCIÓN

Dado el aumento exponencial en las publicaciones de investigación médica, son necesarias síntesis prácticas para orientar a los encargados de la toma de decisiones y a los profesionales de la salud en la prestación de una asistencia basada en la evidencia. Cuando la asistencia en el asma se atiene a las recomendaciones basadas en la evidencia, los resultados mejoran.<sup>123,480,481</sup> La *Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma* es un documento de recursos para que los profesionales de la salud puedan establecer los principales objetivos del tratamiento del asma y las acciones necesarias para asegurar su consecución, así como para facilitar que se alcancen los patrones de calidad estándares en la asistencia del asma.

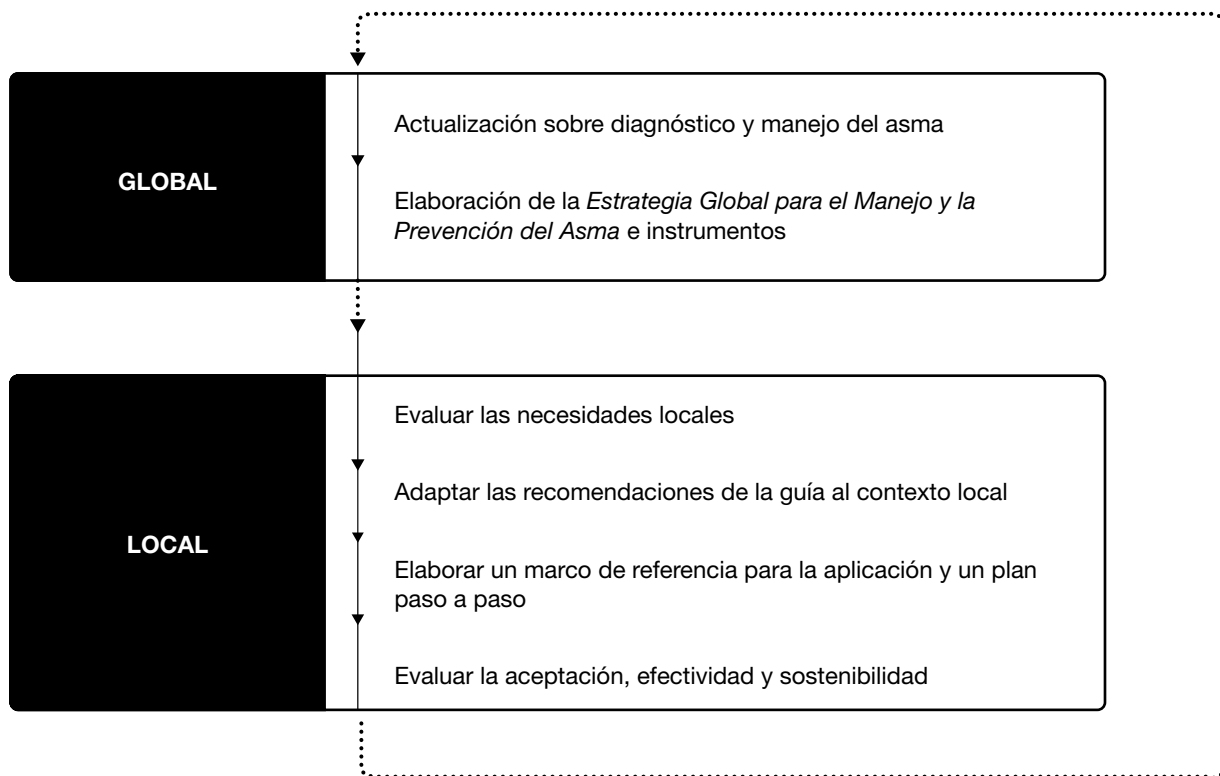
La reciente adopción de metodologías rigurosas como los criterios GRADE<sup>2</sup> para la elaboración de recomendaciones para la práctica clínica, y de los métodos ADAPTE<sup>482</sup> y otros enfoques similares para facilitar la adaptación de las recomendaciones a las condiciones locales de un país o región ha facilitado la reducción del uso de opiniones sesgadas como base para los programas del asma en todo el mundo. La adaptación de las recomendaciones para la práctica clínica a las condiciones locales con el empleo del método GRADE es costoso y a menudo requiere un conocimiento experto del que no se dispone localmente; además, son necesarias modificaciones regulares para mantenerlas actualizadas respecto a los avances que se producen, como la disponibilidad de fármacos y las nuevas evidencias, y esto no es fácil de conseguir.<sup>483</sup> Además, generalmente la evidencia de alta calidad que aborda los principales nodos de decisión en las guías globales de práctica clínica es muy limitada, sobre todo en los países en desarrollo.

## ADAPTACIÓN Y APLICACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL ASMA

La aplicación de estrategias de manejo del asma puede llevarse a cabo a nivel nacional, regional o local.<sup>484</sup> A poder ser, la aplicación debe ser una labor multidisciplinaria en la que intervengan muchas partes interesadas y debe utilizar métodos de traslación del conocimiento que tengan una relación coste-efectividad favorable.<sup>484-486</sup> Cada iniciativa de aplicación debe considerar la naturaleza del sistema de sanidad local y sus recursos (por ejemplo, humanos, de infraestructura, tratamientos disponibles) (Recuadro 8-1). Además, los objetivos y las estrategias de aplicación deberán variar de un país a otro y dentro de un mismo país, en función de las condiciones económicas, la cultura y el entorno físico y social. Debe darse prioridad a las intervenciones de gran impacto.

Hay unos pasos concretos que es preciso seguir antes de que las recomendaciones para la práctica clínica puedan integrarse en la práctica clínica local y pasar a ser el patrón de referencia para la asistencia, en especial en los contextos con escasez de recursos. Dichos pasos se resumen en el Recuadro 8-2, y puede consultarse una descripción detallada de los procesos involucrados en cada paso en el Apéndice Capítulo 7 de GINA, al que puede accederse online en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

**Recuadro 8-1. Abordaje para la aplicación de la Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma**



**Recuadro 8-2. Elementos esenciales que son necesarios para aplicar una estrategia relativa a la salud**

**Pasos para la aplicación de una estrategia para el asma en un sistema sanitario**

1. Crear un grupo de trabajo multidisciplinario
2. Evaluar el estado actual de la prestación de asistencia para el asma, las lagunas existentes y las necesidades actuales
3. Seleccionar el material a aplicar, acordar los objetivos principales, identificar las recomendaciones clave para el diagnóstico y el tratamiento, y adaptarlas al contexto o entorno locales
4. Identificar obstáculos y elementos que facilitan la aplicación
5. Elegir un marco de referencia para la aplicación y las estrategias que lo forman
6. Elaborar un plan de aplicación paso a paso:
  - Seleccionar poblaciones diana y resultados evaluables
  - Identificar recursos locales para respaldar la aplicación
  - Establecer una planificación temporal
  - Distribuir las tareas entre los participantes
  - Evaluar los resultados
7. Examinar de manera continuada el progreso y los resultados para determinar si la estrategia requiere modificaciones

## OBSTÁCULOS Y ELEMENTOS FACILITADORES

Se han descrito múltiples obstáculos y elementos facilitadores de los procedimientos de aplicación.<sup>486-489</sup> Algunos de los obstáculos para la aplicación del manejo del asma basado en la evidencia están en relación con la prestación de la asistencia, mientras que otros derivan de las actitudes de los pacientes (véase el Recuadro 8-3, y los ejemplos del Apéndice Capítulo 7, Recuadro 7-1). Los obstáculos culturales y económicos pueden afectar de manera especialmente importante a la aplicación de las recomendaciones.

**Recuadro 8-3. Ejemplos de obstáculos para la aplicación de las recomendaciones basadas en la evidencia**

Profesionales de la salud	Pacientes
Conocimiento insuficiente de las recomendaciones	Pocos conocimientos básicos de salud
Falta de acuerdo respecto a las recomendaciones o la expectativa de que serán efectivas	Conocimiento insuficiente del asma y su manejo
Resistencia al cambio	Falta de acuerdo con las recomendaciones
Obstáculos externos (de organización, políticas sanitarias, limitaciones económicas)	Obstáculos culturales y económicos
Falta de tiempo y recursos	Influencia de otras personas
Cuestiones médico-legales	Actitudes, creencias, preferencias, temores y conceptos erróneos

## EVALUACIÓN DEL PROCESO DE APLICACIÓN

Una parte importante del proceso de aplicación consiste en establecer una forma de evaluar la efectividad del programa y de cualquier mejora que se produzca en la calidad de la asistencia (véase el Apéndice Capítulo 7, Recuadro A7-3). El Cochrane Effective Practice y Organization of Care Group (EPOC) proporciona sugerencias sobre la forma de evaluar la efectividad de las intervenciones.<sup>490</sup>

La evaluación incluye una vigilancia de los parámetros epidemiológicos tradicionales, como morbilidad y mortalidad, así como auditorías específicas tanto del proceso como de los resultados, con diferentes sectores del sistema sanitario. Cada país debe determinar su conjunto de datos mínimos a auditar respecto a los resultados de salud.

## ¿CÓMO PUEDE AYUDAR LA GINA EN LA APLICACIÓN?

La GINA, a través de la labor de su Comité de Diseminación e Implementación, facilita los procesos de adaptación y aplicación de las recomendaciones incluidas en el informe de la *Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma*. El informe de la GINA proporciona un resumen actualizado anualmente de la evidencia relevante en cuanto al diagnóstico, manejo y prevención del asma, que puede usarse para la formulación y adaptación de guías locales; cuando no hay evidencia disponible, el informe de la GINA proporciona enfoques para considerarlo. Un “juego de herramientas” de aplicación a través de Internet proporcionará un patrón y una guía para la adaptación y aplicación local de estas recomendaciones, junto con materiales y recomendaciones basados en ejemplos de éxito en el desarrollo y la aplicación de guías de práctica clínica para el asma en diferentes contextos.

Hay materiales e instrumentos de formación basados en la *Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma* presentados en diversas formas y que pueden consultarse en la página web de la GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

## BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Heart Lung and Blood Institute N. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop. 1995:NIH Publication no. 95-3659.
2. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-14.
3. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1-17.
4. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
7. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
8. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009;18:130-47.
9. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999;353:364-9.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
13. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
15. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9.
16. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
17. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
18. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
19. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
20. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.
21. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy.[Erratum in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298]. *J Pediatr* 2013;162:813-8.e1.
22. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
23. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.
24. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS 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.
25. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, 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.

26. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust* 2010;192:265-71.
27. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
28. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
29. Tarlo SM, Malo JL. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:339-49.
30. Levy ML, Nicholson PJ. Occupational asthma case finding: a role for primary care. *Br J Gen Pract* 2004;54:731-3.
31. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63:387-403.
32. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110, ix.
33. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. *Thorax* 2003;58:846-50.
34. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52.
35. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). 2014.
37. Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011;140:1055-63.
38. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
40. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25:86-91.
41. Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract* 1999;16:112-6.
42. Montnemery P, Hansson L, Lanke J, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract* 2002;19:365-8.
43. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21.
44. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356-64.
45. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:20-34.
46. English RG, Bachmann MO, Bateman ED, et al. Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guideline in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2006;6:22.
47. Ait-Khaled N, Enarson DA, Chiang C-Y, Marks G, K B. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
48. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
49. Aroni R, Goeman D, Stewart K, et al. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? *J Asthma* 2004;41:729-37.
50. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33.
51. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
52. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012;141:66-72.
53. Pinnock H, Burton C, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012;21:288-94.
54. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J* 2007;14:105-9.

55. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36:269-76.
56. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9.
57. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
58. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.
59. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-21.
60. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
61. 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* 2009;124:719-23 e1.
62. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
63. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36:1410-6.
64. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics* 2011;127:e737-47.
65. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:833-9 e9.
66. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:983-8.
67. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index-an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:694-701.
68. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895-902.e1-4.
69. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
70. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
71. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
72. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61-7.
73. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, 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.
74. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57:1034-9.
75. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.
76. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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.
77. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
78. 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.
79. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820-7.
80. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.



81. 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.
82. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
83. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
84. 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.
85. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
86. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
87. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100:1318-36.
88. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. 2004;126:213-9.
89. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.
90. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
91. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
92. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti 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.
93. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
94. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
95. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
96. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005;26:36-44.
97. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:647-55.
98. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in longterm follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
99. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
100. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung* 2006;184:251-8.
101. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
102. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999;80:414-20.
103. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
104. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
105. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;438:667-70.
106. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:425-33.

107. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
108. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121:329-33.
109. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J* 2012;21:94-100.
110. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
111. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, 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.
112. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
113. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001117.
114. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
115. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
116. Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
117. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
118. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002;325:697-700.
119. Clark NM, Cabana MD, Nan B, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:49-57.
120. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedon JC. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:935-42.
121. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Chest* 2013;144:92-8.
122. Poureslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, et al. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2012;49:542-51.
123. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
124. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:104-9.
125. Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global INitiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:201-6.
126. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
127. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:344-50.
128. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
129. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
130. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, 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.
131. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for ASThma TRreatment ALgorithm studies. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2009;39:478-90.
132. Roche N, Reddel HK, Agusti A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med* 2013;1:e29-e30.

133. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013;1:639-52.
134. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1200-1.
135. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
136. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
137. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
138. Anonymous. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
139. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
140. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med* 2004;98:898-905.
141. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
142. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008418.
143. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002738.
144. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
145. 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.
146. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
147. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
148. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, 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 System Rev* 2009:CD005307.
149. 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.
150. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
151. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:235-42.
152. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57.
153. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003558.
154. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004108.
155. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005535.
156. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
157. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, 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.
158. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.

159. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
160. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007949.
161. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1221-7.
162. 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.
163. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
164. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003137.
165. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
166. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
167. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
168. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
169. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:288-98.
170. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
171. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
172. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
173. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
174. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
175. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
176. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
177. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
178. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
179. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2523-31.
180. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:386-93.
181. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:915-24.
182. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-92.
183. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.

184. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
185. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406-12.
186. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115.
187. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med* 2012;172:1365-75.
188. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.
189. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
190. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74; discussion 74-5.
191. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1537-8.
192. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100:1479-94.
193. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, 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.
194. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:Cd009296.
195. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011;105:1815-22.
196. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997;32:S87-95.
197. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
198. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
199. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, 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;103:325-31.
200. Poureslami IM, Rootman I, Balka E, Devarakonda R, Hatch J, FitzGerald JM. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. *MedGenMed* 2007;9:40.
201. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.
202. Zeni MB. Systematic review of health literacy in Cochrane database studies on paediatric asthma educational interventions: searching beyond rigorous design. *Int J Evid Based Healthc* 2012;10:3-8.
203. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011;20:315-23, 17 p following 23.
204. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:811-6.
205. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1.
206. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513-21.
207. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 31 e1-4.
208. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012;42:e136-44.
209. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, Lange P, Harving H, Plaschke PP. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006;43:701-4.

210. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:583-5.
211. Clark NM, Shah S, Dodge JA, Thomas LJ, Andridge RR, Little RJ. An evaluation of asthma interventions for preteen students. *J Sch Health* 2010;80:80-7.
212. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001005.
213. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35:83-8.
214. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994;84:119-21.
215. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63:778-83.
216. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001290.
217. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004107.
218. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007717.
219. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32:S21-33.
220. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
221. Holt S, Masoli M, Beasley R. The use of the self-management plan system of care in adult asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2004;13:19-27.
222. Roberts NJ, Evans G, Blenkhorn P, Partridge MR. Development of an electronic pictorial asthma action plan and its use in primary care. *Patient Educ Couns* 2010;80:141-6.
223. Ring N, Malcolm C, Wyke S, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2007;16:271-83.
224. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, et al. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician prompting in pediatric offices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1018-25.
225. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.
226. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240-7.
227. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
228. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Dures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
229. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
230. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
231. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
232. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
233. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651-60.
234. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-15 e1-2.
235. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
236. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.

237. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
238. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
239. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81.
240. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
241. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
242. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med* 2013;75:305-10.
243. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
244. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
245. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
246. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
247. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
248. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
249. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62 Suppl 84:1-41.
250. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol* 2012;50:1-12.
251. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
252. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
253. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
254. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
255. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet* 2007;369:1130-9.
256. Michaud P-A, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO; 2007.
257. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63:492-505.
258. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63-80.
259. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
260. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-4.
261. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005;95:234-8.
262. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.

263. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012;49:474-9.
264. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
265. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:681-7.
266. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
267. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:406-14.
268. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, on behalf of the ADMIT Working Group. The ADMIT series -Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J* 2010;19:10-20.
269. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95.
270. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i57-65.
271. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA Journal* 2006;74:133-9.
272. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
273. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
274. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
275. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
276. 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.
277. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
278. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
279. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97:105-9.
280. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, 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.
281. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:547-59.
282. 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.
283. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
284. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:332-42 e10.
285. Foster JM, Lavoie KL, Boulet L-P. Treatment adherence and psychosocial factors in severe asthma. In: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, eds. *Difficult-to-Treat Severe Asthma*. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals Ltd; 2011:28-49.
286. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105:1308-15.
287. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.
288. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.



289. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters HE. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
290. Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, Harrison BD. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44:219-41.
291. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52:1013-20.
292. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Meltzer EO, Murphy KR, Doherty DE. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:47-53.
293. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, Jenkins CR, Reddel HK. "Exasperations" of asthma. A qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006;184:451-4.
294. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265-70.
295. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7:1602-9.
296. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
297. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
298. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:889-93.
299. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:247-52.
300. Quon BS, FitzGerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007524.
301. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
302. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
303. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-7.
304. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
305. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
306. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598-602.
307. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
308. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
309. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002;121:1036-41.
310. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673-8.
311. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
312. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO<sub>2</sub> and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-7.
313. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011;66:937-41.

314. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
315. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
316. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-102.
317. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68:11-3.
318. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1321-30.
319. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO<sub>2</sub> as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:1236-41.
320. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249:2043-6.
321. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991;100:14-6.
322. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:181-4.
323. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
324. 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.
325. Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001115.
326. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999;13:290-4.
327. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010179.
328. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
329. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000195.
330. 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.
331. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260:527-9.
332. 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;1:181-4.
333. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136:298-303.
334. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1281-5.
335. 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.
336. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, Fisher J, Giraldo P. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;58:200-4.
337. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
338. 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.
339. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002316.
340. 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.
341. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.

342. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
343. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
344. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
345. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-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.
346. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengner J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
347. Powell C, Dwan K, Milan SJ, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003898.
348. 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.
349. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126:1480-9.
350. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011;66:7-11.
351. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:139-47.
352. Peters JI, Shelledy DC, Jones AP, Jr., Lawson RW, Davis CP, LeGrand TS. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma. *Chest* 2000;118:313-20.
353. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilisers. *BMJ* 1996;312:79-82.
354. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
355. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360.
356. Kelly A-M, 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.
357. 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.
358. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Can Respir J* 1996;3:322 -7.
359. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:934-40.
360. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J* 2010;17:25-30.
361. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 2002;113:371-8.
362. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-8.
363. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:195-203.
364. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008;102:1473-82.
365. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
366. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, Isonaka S, Halbert RJ. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2004;13:218-21.
367. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011;2011:861926.

368. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Prim Care Respir J* 2012;21:167-73.
369. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
370. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
371. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
372. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2012;42:83-8.
373. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
374. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
375. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
376. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
377. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342-6.
378. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
379. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
380. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
381. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:627-34.
382. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1254-62.
383. Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:13-9.
384. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73:285-95.
385. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
386. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006;73:296-305.
387. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
388. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
389. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98-106.
390. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.
391. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
392. 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.
393. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
394. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
395. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:903-10 e1-7.

396. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
397. Henderson J, Granel R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
398. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008;31:974-81.
399. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
400. 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.
401. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007;251:20, 2-5.
402. Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
403. Cano Garcinuno A, Mora Gandarillas I, Group SS. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Respir J* 2013;42:1020-8.
404. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:256-61.e1.
405. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82, 82.e1-5.
406. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
407. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1-17, ix.
408. Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, Van Der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:291-5.
409. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-8.
410. Castro-Rodriguez 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.
411. Murray CS, Poletti G, Keadze T, 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.
412. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87-94.
413. 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.
414. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.
415. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
416. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-6.
417. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
418. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
419. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, 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.
420. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
421. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001.
422. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1070-6.
423. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:40-5.

424. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr* 2006;95:471-8.
425. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists 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 Pediatr* 2004;145:172-7.
426. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:157-63.
427. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:626-30.
428. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-9.
429. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996;155:512-6.
430. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995;96:224-9.
431. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
432. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005311.
433. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.
434. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
435. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med* 2010;17:598-603.
436. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:466-72.
437. Griffiths 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.
438. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:301-8.
439. Fuglsang G, Pedersen S, Borgstrom L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989;114:315-20.
440. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
441. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35 e8.
442. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002178.
443. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
444. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986;61:15-9.
445. Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:146-51.
446. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.e1-30.
447. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6471.
448. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
449. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:782-8.e9.

450. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, NAC Manchester Asthma Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
451. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1047-52.
452. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
453. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857-64.
454. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? *Current Allergy & Asthma Reports* 2007;7:375-82.
455. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
456. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
457. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489-93.
458. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650-6.
459. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:660-70.
460. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, Knottnerus AJA, Sheikh A. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1323-8.
461. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49-55.
462. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
463. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through 7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:695-702.
464. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
465. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res* 2012;117:36-45.
466. Sonnenschein-van der Voort AMM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VWV, et al. Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environmental Health* 2012;11:91.
467. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Org J* 2013;6:3.
468. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
469. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
470. Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1246-56.
471. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
472. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013;185:385-94.
473. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, Macneil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:142-7.
474. Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009;123:1003-10.
475. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-8.e3.

476. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.
477. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:1316-23.
478. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482-9.
479. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
480. Burgers J, Eccles M. *Clinical guidelines as a tool for implementing change in patient care*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2005.
481. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
482. ADAPTE Framework. Available from <http://www.adapte.org>. 2012.
483. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
484. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;39:1220-9.
485. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-16.
486. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* 2010;182:E78-84.
487. Partridge MR. Translating research into practice: how are guidelines implemented? *Eur Respir J Suppl* 2003;39:23s-9s.
488. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:228-33.
489. Boulet LP, Becker A, Bowie D, et al. Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. *Can Respir J* 2006;13 Suppl A:5-47.
490. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC). Available at <http://epoc.cochrane.org>. 2013.



Existe apéndice complementario y está disponible versión online:  
[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)



Estas guías son distribuidas por gentileza de:



Los informes de la GINA pueden consultarse en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).  
© 2014 Global Initiative for Asthma