

# Asma Bronquial

Autor

**Dr. Enrique Carlos Jolly**

Médico Neumólogo del Hospital de Clínicas – UBA  
Profesor de Medicina - UBA

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: Epidemiología y Fisiopatogénia .....	3
DEFINICIÓN.....	7
ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	8
EXAMEN FÍSICO Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.....	8
PRUEBAS FUNCIONALES .....	9
RADIOLOGÍA .....	15
LABORATORIO .....	16
¿CÓMO VALORAR LA SITUACIÓN DE UN PACIENTE ASMÁTICO?.....	16
EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA.....	19
TRATAMIENTO DEL ASMA .....	19
MEDICACIÓN DE RESCATE .....	25
ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO .....	25
SEVERIDAD DEL ASMA .....	30
LAS CRISIS DE ASMA.....	31
ASMA EN SITUACIONES ESPECIALES.....	32
ASMA Y EMBARAZO .....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34

## INTRODUCCIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes, pero la cronicidad de la enfermedad no implica la permanencia de los síntomas, ya que estos pueden fluctuar, o incluso desaparecer, espontáneamente o como resultado del tratamiento, como así también pueden exacerbarse incrementando su intensidad. Los episodios de exacerbación de los síntomas son habitualmente desencadenados por infecciones virales, cambios en las condiciones climáticas, exposición a irritantes o alérgenos o bien por la realización de ejercicios físicos.

El asma está presente en todo el planeta, pero no con igual prevalencia. El estudio ISAAC (1), midió la presencia de silbidos audibles en 798.685 niños entre 13 y 14 años, de diferentes regiones de 97 países, durante los 12 meses previos, empleando cuestionarios autocompletados. Los resultados exhibieron una amplia variación en la prevalencia, desde el 0,8% en el Tibet (China) hasta 32,6% en regiones de Nueva Zelanda. En nuestro país este estudio detectó la presencia de silbidos entre el 10 y el 15% de los evaluados. Tomando como base el 50% de esa cifra la prevalencia del asma en los niños de 13 a 14 años de la **Argentina** ha sido estimada en el **6,3%** (2). Claramente no es un problema sólo nuestro, ya que en el mismo informe se estima que la cantidad de personas afectadas por asma en el mundo alcanza los 300 millones de personas.

### Veamos un ejemplo clínico:

*Una mujer de 24 años consulta porque durante el último mes se despierta de madrugada con tos, silbidos audibles y dificultad respiratoria, con sensación de tener el pecho "cerrado".*

*Refiere haber nacido por cesarea, en una familia de clase media, cuya vivienda tenía todos los servicios sanitarios. Recuerda haber tenido asma en la infancia y haber sido llevada de urgencia a guardias por episodios de "broncoespasmo", que requerían el uso de medicación inyectable y nebulizaciones. Su madre le ha contado que, incluso de bebé había sido motivo de preocupación por un episodio de "bronquiolitis" que hizo que fuera internada durante unos días. Sus síntomas mejoraron cuando llegó a la pubertad y durante varios años se sintió curada. A los 20 años, cursando un cuadro gripal con síntomas de vías aéreas superiores, presentó tos y silbidos que desaparecieron con el tratamiento y este cuadro se repitió a los 22 años. Vive con sus padres en un edificio de departamentos y la familia tiene un gato como mascota. Trabaja como vendedora en una panadería. Desde los 18 años fuma 15 cigarrillos diarios. Desde la infancia presenta crisis de estornudos inducidos por el polvo doméstico y ciertas plantas, especialmente severas en primavera.*

## Asma Bronquial

*Su familia es pequeña, no tiene hermanos, su madre es una gran fumadora, de 40 cigarrillos diarios y recientemente se le ha diagnosticado EPOC y su padre tiene historia de asma, con episodios leves que maneja con broncodilatadores inhalados.*

*En el examen físico sus signos vitales son normales, no tiene sobrepeso, su respiración es tranquila y sólo se detectan sibilancias aisladas, en ambos campos pulmonares.*

La presunción diagnóstica parece sencilla, ya que reúne las características habituales de un caso de asma bronquial. ¿Qué tipo de estudios complementarios debiera efectuarse?, ¿Qué alternativas diagnósticas deben evaluarse?, ¿Hay aspectos particulares que deban ser tenidos en cuenta?, ¿Cuál sería la mejor forma de tratarla? ¿Por qué le ocurre esto? (3).

*En nuestro caso por ejemplo, ¿El antecedente de asma en su padre debe sugerir que la enfermedad es hereditaria o puede considerarse posible que su mayor prevalencia en algunas familias se debe a exposiciones ambientales dentro del hogar común?*

Sin negar esta segunda posibilidad, que puede explicar algunos casos, es claro que el asma es una enfermedad con base genética, como lo demuestran estudios con mellizos, que encuentran una proporción mucho mayor en la existencia de asma en ambos miembros cuando los mellizos son homocigotas (gemelares), que cuando se trata de mellizos dicigotas, que no comparten el material genético pero viven juntos. Se encuentra también que existen factores genéticos comunes entre el asma y la rinitis alérgica, lo cual explica por qué es tan común que ambas condiciones se encuentren juntas en un mismo paciente y estos estudios muestran que la **heredabilidad del asma es del 60 al 70%**, existiendo por lo tanto otros factores además de los genéticos, que juegan un rol en la aparición de la enfermedad.(4). Los avances realizados en el estudio del genoma humano han clarificado más estos aspectos, estableciendo que el polimorfismo de nucleótidos individuales en ciertos cromosomas se asocia con la aparición de asma. El mecanismo implicado parece relacionarse con genes que, ante el daño epitelial, inician una respuesta inflamatoria mediada por células T- Helpers tipo 2. Uno de los genes identificados, un locus en el cromosoma 17, se asocia en forma específica con el asma de comienzo en la infancia (5).

A pesar de los avances realizados, no es aún posible, a partir de los datos genéticos de un individuo, predecir cual es su riesgo de padecer asma en el futuro. Sin embargo, dada esta base genética, el antecedente de asma en la familia y los antecedentes personales o familiares de rinitis, como en nuestro caso, nos ayudan a formular el diagnóstico de asma.

Otras características individuales, como el sexo, tienen relación con el asma. Es sabido, sin que estén claras las razones, que durante la infancia el asma es más común en los varones, mientras

que en la edad adulta la prevalencia es mayor en la mujeres, pero obviamente esto no tiene utilidad diagnóstica, como no la tiene la asociación entre asma y obesidad: el asma es más frecuente en los obesos, por causas que tampoco se conocen, aunque si es útil saber que el control de la obesidad se asocia a una mejoría universal del asma (6).

*Puede especularse si el tabaquismo de la madre, tal vez incluso durante el embarazo, y el hecho de haber crecido junto a una madre muy fumadora y por lo tanto expuesta al humo, jugó un papel en el desarrollo del asma durante la infancia de nuestra paciente, adicional a la herencia del padre, ya considerada.*

Sin poder dar una respuesta cierta es probable que así sea, ya que los estudios al respecto indican que el **tabaquismo** de la madre durante el embarazo o de los convivientes durante la infancia **aumenta en al menos un 20%** el riesgo de un niño de padecer asma o sibilancias (7).

*La historia de nuestra paciente nos ofrece también otras posibles causas para su enfermedad. ¿El episodio de bronquiolitis referido pudo haber sido el origen de su asma posterior?*

Las **infecciones respiratorias en la infancia** han sido señaladas como posibles responsables de la aparición de asma. Los episodios de bronquiolitis son generalmente causados por el virus sincicial respiratorio, el rinovirus o el virus de la parainfluenza. En un estudio donde niños menores de un año que fueron internados por bronquiolitis causada por el virus sincicial respiratorio fueron luego seguidos hasta los 18 años y comparados con niños controles, se demostró que hasta el 39% de los niños que experimentaron estas infecciones en la infancia desarrollaron luego asma, comparado con 9% de los controles y asimismo la aparición de sensibilidad a alérgenos perennes y de alergia clínica fue diferente, alrededor del 40% en los niños internados por bronquiolitis vs 14% en los controles, indicando que los episodios severos de bronquiolitis durante el primer año de vida pueden asociarse con la aparición de asma alérgica (8).

Es difícil establecer que es causa y que es efecto, pero parece posible afirmar que los niños con infecciones respiratorias severas en la infancia tienen más posibilidades de tener asma como adultos, aunque, para agregar confusión a esto, existe también la **"hipótesis de la higiene"**, que sostiene que los niños expuestos a infecciones en la infancia desarrollan su sistema inmunológico de un modo "no alérgico", con lo cual tienen menos riesgo de experimentar asma en su vida adulta (9).

Esta hipótesis no ha sido probada, aunque existe una cierta relación entre el riesgo de padecer asma y el **no estar en contacto con otros niños**, ya que aquellos que viven en hogares con hermanos mayores o que concurren durante sus primeros 6 meses de vida a lugares de cuidado en contacto con otros niños, tienen menos riesgo de presentar luego asma (10).

## Asma Bronquial

*¿Se habría reducido el riesgo de nuestra paciente de tener asma si no hubiera sido hija única?*

Tal vez, pero imposible decirlo hoy.

Es interesante considerar que la totalidad de los microbios y su material genético, que conviven en estrecho contacto con nosotros, lo que se conoce como el **microbioma** de cada individuo depende, entre otras cosas, de la vía de nacimiento: parto natural o **cesarea**. (11) Esta línea de investigación ha logrado establecer que los nacidos por cesarea tienen mayor riesgo de desarrollar asma e hipersensibilidad a alérgenos habituales que los nacidos por parto natural (12).

*Nos queda aún otra pregunta ¿A nuestra paciente le apareció esta enfermedad porque ella es "alérgica"?*

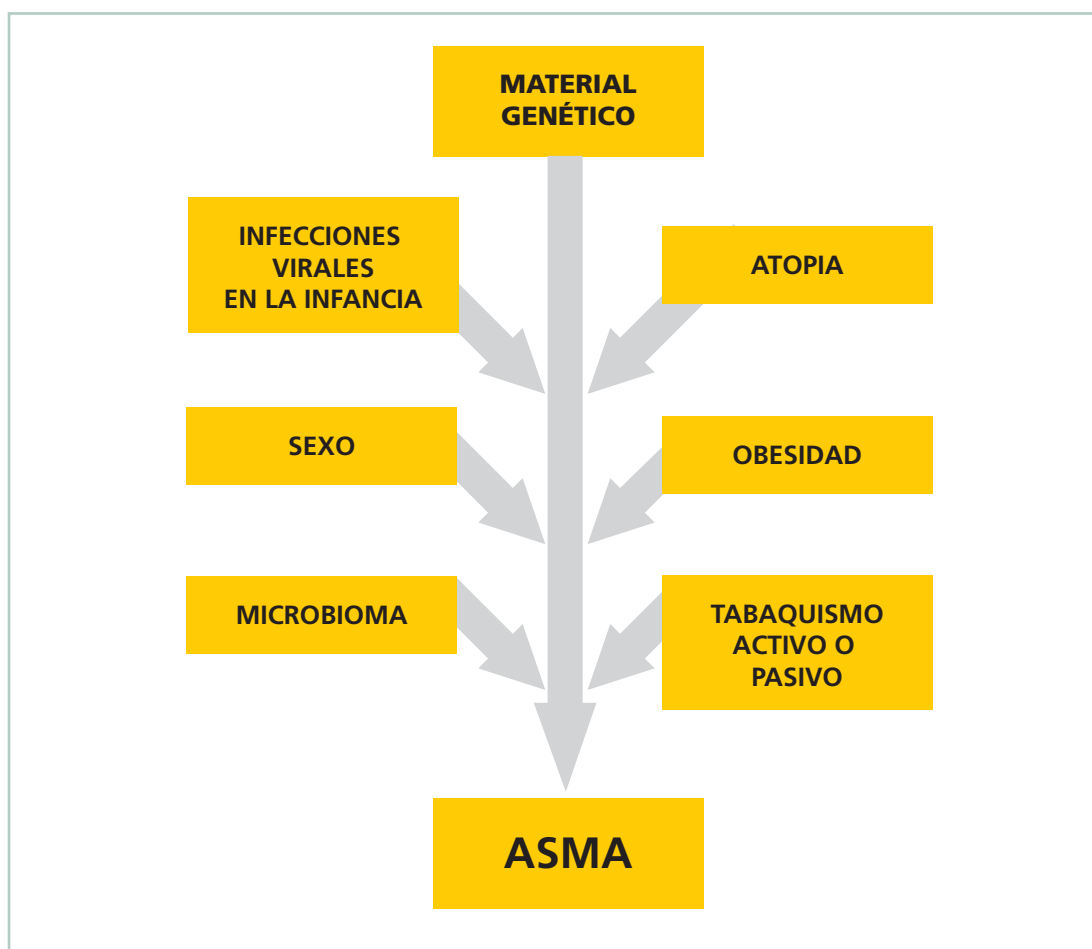
Es evidente de la experiencia clínica diaria que los individuos con asma bronquial establecida que están sensibilizados a un alérgeno inhalable pueden experimentar crisis de su enfermedad cuando se exponen a éste, pero ¿Tienen el asma porque estuvieron expuestos al alérgeno y se sensibilizaron a él?

*¿Si su familia no hubiera tenido un gato a cuya caspa sensibilizarse o no hubiera vivido en un departamento a cuyas cucarachas (no hay departamento que no las tenga) sensibilizarse esta joven no hubiera tenido el asma?*

Pregunta sin respuesta posible, sin embargo es pertinente considerar que en un estudio realizado en Nueva Zelanda (el lugar del mundo donde el asma es más frecuente), el seguimiento de un gran grupo de niños mostró que muchos de ellos experimentaron algún episodio de broncoespasmo en la infancia, pero el riesgo de que se convirtieran en asmáticos durante la vida adulta fue mayor en aquellos que adquirieron sensibilidad al polvo doméstico (13).

Antes de recomendar la "caza de brujas" de las **mascotas** debe considerarse que cuando se analizó la influencia de haber convivido con un perro durante el primer año de vida, el desarrollo de atopia, medida por IgE total y específica, eosinofilia o dermatitis, fue substancialmente menor en los niños con perro, diferencia que fue especialmente notable en algunos genotipos cuyo riesgo de dermatitis alérgica podía reducirse del 43 al 5% si convivían con un perro, planteando entonces la hipótesis inversa: convivir con una mascota podría prevenir la aparición de enfermedades alérgicas (14). Esta es, por lo tanto, otra cuestión a resolver en el futuro, en la que posiblemente lleguemos a la conclusión que no existe una respuesta universal a esa pregunta, sino que, características específicas del genoma de cada individuo hacen que determinada circunstancia de su medio ambiente le sea nociva o no.

FIGURA 1. Factores que influyen la aparición del asma en un individuo.



Parece estar en claro que esta es una condición a la que se llega por diversas situaciones. Podemos entonces ahora revisar que es el asma.

Su definición actual dada por un grupo internacional de expertos es la siguiente: **“El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la existencia de inflamación crónica de las vías aéreas y definida por una historia de síntomas respiratorios tal como silbidos, falta de aire, pecho cerrado y tos, que varían en intensidad a lo largo del tiempo y se acompañan de una limitación variable al flujo aéreo espiratorio”** (15).

La **heterogeneidad** se refiere a que dentro del conjunto de los pacientes con asma se distinguen subgrupos con características particulares, que en ocasiones se superponen. Existen pacientes alér-

**gicos** con manifestaciones alérgicas múltiples, tal como rinitis, eczema, alergias alimenticias, alergia a picaduras, a drogas, etc. En estos casos el asma suele comenzar en la infancia y característicamente tienen eosinofilia, tanto en sangre como en esputo y su condición puede ser fácilmente controlada con los corticoides. Otros no son alérgicos, en algunos, especialmente mujeres, la enfermedad comienza en la edad adulta, por lo que se la identifica como **asma del adulto**. En algunos casos el asma es inducida o agravada por el medio **laboral** y esto debe ser sospechado y detectado. En algunos pacientes la obstrucción al flujo aéreo no revierte con el tratamiento y se mantiene en forma crónica, dando lugar a un cuadro que comparte facetas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**), mientras que en otros ambas enfermedades coexisten. Esto hace que, si bien el diagnóstico inicial de asma resulta generalmente sencillo, la tarea de caracterizar al paciente no concluye allí y son muchos los aspectos que deben ser considerados.

El otro elemento que surge como central en la definición que citamos es la **naturaleza inflamatoria** del asma. Esta inflamación en la vía aérea es permanente, aún en los intervalos sin síntomas, y no parece corresponderse con la severidad de la enfermedad.

Las **células del epitelio bronquial** al ser estimuladas por cambios físicos, polución, alérgenos o virus liberan **mediadores** que convocan diferentes células inflamatorias: Los **mastocitos**, que al activarse por la presencia de alérgenos e IgE u otros estímulos, son responsables de la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Los **eosinófilos**, presentes en gran número, liberan proteínas básicas responsables del daño a las células epiteliales. Los **linfocitos T**, quienes liberan citoquinas que convocan a los eosinófilos y estimulan a los **linfocitos B** para producir IgE. Las **células dendríticas**, que llevan muestras de los alérgenos hasta los ganglios linfáticos para interactuar con las células T. Los **macrófagos**, quienes son activados a través de sus receptores para IgE, por la presencia de alérgenos lo cual amplifica la respuesta inflamatoria.

A esto siguen cambios tisulares: las **células musculares lisas** de la vía aérea proliferan y el músculo se hipertrofia. Los **fibroblastos** proliferan y generan los elementos del tejido conectivo involucrados en la remodelación bronquial y se activan las vías nerviosas colinérgicas que producen **espasmo** de músculo liso bronquial e hipersecreción de moco en la vía aérea.

La anatomía patológica del asma muestra las consecuencias de estos procesos, hallándose engrosamiento de la **membrana basal** y fibrosis subepitelial, hiperplasia de la **vasculatura** y de las **glándulas mucosas** e hipertrofia del **músculo liso** bronquial, con el consiguiente engrosamiento de la pared bronquial que caracteriza al **remodelamiento** y explica que pueda existir obstrucción permanente al flujo aéreo, a la que se agrega **edema** de la pared bronquial producida por la exudación de líquido vascular, broncoespasmo y acumulación luminal de moco, todos ellos conducentes a la



reducción de la luz bronquial y responsables del aumento en la resistencia al flujo aéreo que forma parte de la definición del asma bronquial (3).

De todos modos no es la heterogeneidad ni menos aún la anatomía patológica la que nos ayuda usualmente en el diagnóstico del asma, ya que solo ocasionalmente se cuenta con ella.

*No es por la anatomía patológica que en el caso que consideramos nos resulta sencillo pensar que se trata de asma. Son sus síntomas los que la identifican: los silbidos audibles al respirar, la falta de aire, la tos y la sensación de tener el pecho cerrado, el hecho que ocurren especialmente a la noche o madrugada (una característica tan importante que cuando los síntomas no empeoran por la noche debe dudarse del diagnóstico de asma) y su variabilidad: el que una persona que se encontraba bien pueda pasar, en medio de una carcajada, a tener un episodio de ahogo, del que puede recuperarse en pocos minutos con medicación o incluso espontáneamente. Son los síntomas que refiere, su horario y su variabilidad las que sugieren inicialmente el diagnóstico, que el resto de los antecedentes no hacen más que apoyar.*

Muchas veces es la anamnesis el único elemento clínico diagnóstico, ya que el examen físico fuera de las crisis puede, con frecuencia, ser normal. Cuando el examen aporta algún elemento éste es la existencia de sibilancias, silbidos continuos auscultables sobre el tórax predominantemente durante la espiración. Sin embargo, pese a esto, el examen clínico minucioso es un elemento clave en el diagnóstico y no debe ser omitido jamás en la evaluación inicial de un asmático, ya que permite sospechar la existencia de otras obstrucciones al flujo aéreo que simulan muy bien el asma, sin serlo.

La **disfunción de las cuerdas vocales** es una condición en la cual se produce la adducción de las cuerdas vocales, con el consiguiente cierre glótico, lo que deja una mínima apertura en la comisura posterior a través de la cual debe pasar el aire. El paciente percibe gran dificultad respiratoria y produce un sonido silbante por lo cual en general recibe el diagnóstico inicial de asma y, dado que los tratamientos para el asma son totalmente inefectivos en esta condición, suelen ser rotulados como asma resistente al tratamiento. La clave para sospecharla es advertir que la dificultad respiratoria, así como los sonidos silbantes, ocurren especialmente durante la inspiración, a diferencia del asma, en la cual, obviamente, la dificultad mayor es espiratoria. El sonido, del tipo del corraje, se ausculta muy bien con el estetoscopio puesto sobre el cuello del paciente y su carácter inspiratorio se hace muy evidente. Lo que hace a la disfunción de las cuerdas vocales especialmente semejante al asma es que suele ocurrir en "ataques", los que son producidos, en los individuos sensibles, por reflujo gastroesofágico, goteo postnasal de secreciones, inhalación de irritantes u otras circunstancias que puedan irritar la mucosa laríngea produciendo el "espasmo" de las cuerdas

vocales. Esto puede sospecharse por la forma de la curva flujo volumen, sobre lo cual volveremos luego, pero la prueba diagnóstica por excelencia es la laringoscopia efectuada durante el episodio, que demuestra el cierre de la glotis. Si no se encuentran causas tratables como el reflujo o la rinitis, el tratamiento puede ser dificultoso, requiriendo ejercicios foniátricos y un abordaje multidisciplinario que incluya apoyo psicológico

Una confusión similar puede darse en individuos que padecen una **estenosis traqueal**, generalmente consecuencia de una intubación orotraqueal para asistencia respiratoria mecánica. Aquí el antecedente de la intubación o de la traqueostomía puede ser de gran ayuda, pero cuando esto ocurre en un paciente que fue intubado por asma severa, la cual luego en menor grado sigue presente, la distinción requiere de una dosis alta de suspicacia.

Otro caso similar lo plantean los **tumores traqueales**. En estos casos la obstrucción puede predominar en la espiración, si la obstrucción está ubicada en la tráquea torácica y no en el cuello, pero igualmente está presente la auscultación de silbidos o estridor inspiratorio que despiertan la sospecha, que en este caso puede investigarse con tomografía computada de tórax, la que permite reconstruir la vía aérea central dando imágenes de gran claridad diagnóstica, que permiten abordar el estudio endoscópico con una clara anticipación de lo que va a encontrarse en él. En estos casos la dificultad respiratoria no suele ser episódica si no progresiva.

Cuando la dificultad respiratoria y el estridor han sido de inicio brusco debe siempre pensarse la posibilidad de un eventual cuerpo extraño aspirado. Si existe unilateralidad en la semiología, que sugiera obstrucción de un bronquio fuente, la consideración debe incluir nuevamente cuerpo extraño y tumor bronquial.

Dado que una característica distintiva del asma bronquial, incluida en su definición, es la existencia de una limitación variable al flujo aéreo espiratorio, es conveniente realizar desde el inicio pruebas funcionales que comprueben su presencia. Para este fin la prueba por excelencia es la **espirometría pre y postbroncodilatadores**.

La espirometría consiste en lograr que el paciente realice una inspiración máxima seguida de una espiración completa realizada aplicando el máximo esfuerzo espiratorio posible. Durante esta maniobra el paciente debe estar sentado o de pie, con un broche que ocluya su nariz y movilizándolo el aire a través de una boquilla bien ajustada a su boca de manera que no existan pérdidas y todo el aire exhalado pueda ser recogido y medido su volumen total, lo que constituye la Capacidad Vital Forzada (FVC), registrando cuanto de ese volumen fue exhalado durante el primer segundo de la maniobra, lo que se conoce como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Otro parámetro considerado es la relación entre el FEV1 y la FVC expresada como un

porcentaje (FEV1/FVC%). La interpretación de la prueba es sencilla, ya que para estas 3 variables existen valores teóricos esperados, surgidos de ecuaciones que tienen en cuenta el sexo, la edad y la talla del paciente y desarrolladas a partir de grandes grupos de población sana.

En nuestro caso, una mujer de 24 años, medimos su estatura, 160 cm., y cargamos los datos en el espirómetro computarizado, y este nos informa que porcentajes de los valores esperados alcanzaron las variables medidas en nuestra paciente: FVC 95%; FEV1 55%, siendo el FEV1 medido el 46% de la FVC medida.

El hecho que en el primer segundo le haya sido posible espirar sólo el 46% de la capacidad vital indica con certeza la existencia de obstrucción al flujo aéreo. Cuando miramos la variable que se redujo, el FEV<sub>1</sub>, que es sólo el 55% del valor esperado, nos indica que la magnitud de su reducción es moderadamente severa. Los trazados correspondientes así como la tabla de los valores pueden verse en la figura 2 y figura 3.

FIGURA 2. Espirometría

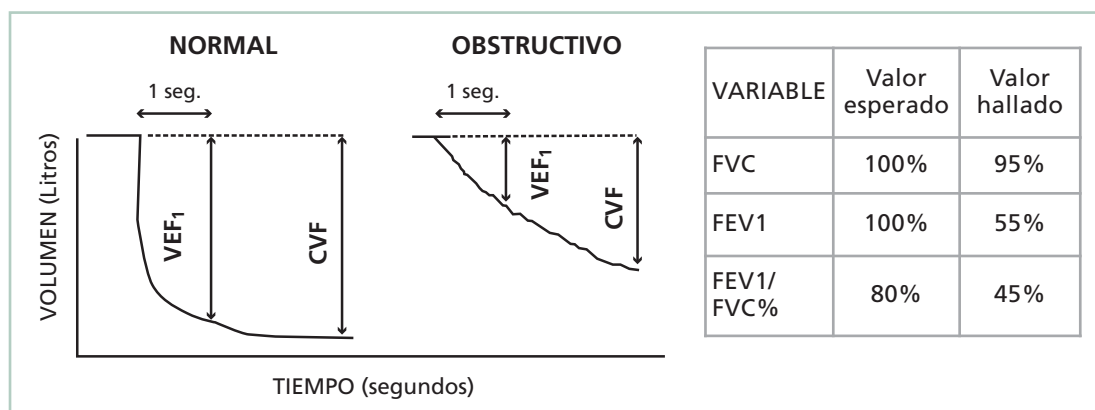
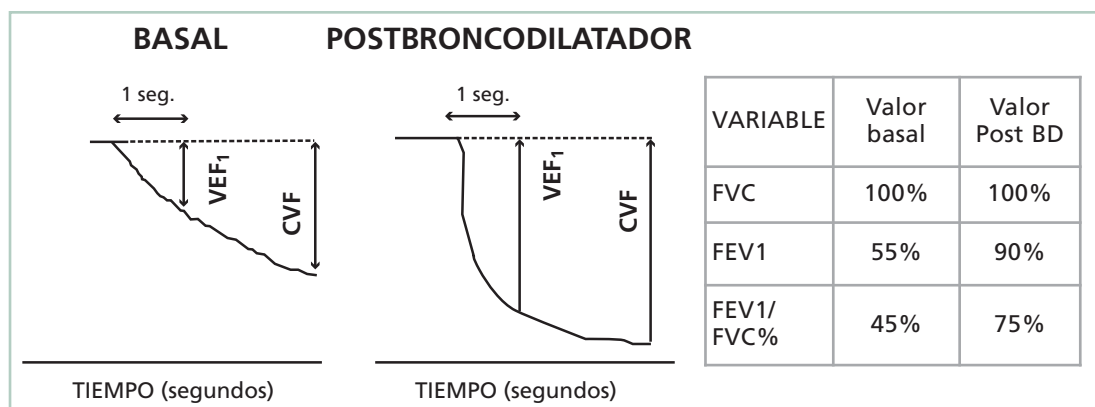


FIGURA 3. Respuesta a broncodilatador



Dado que el elemento característico es la existencia de una limitación **variable** al flujo aéreo, es importante demostrar que esta obstrucción es variable, y la manera más sencilla es probar que la misma remite o se modifica substancialmente con la administración de broncodilatadores. La espirometría repetida 15 minutos después de la inhalación, por ejemplo, de 2 ó 3 puff de salbutamol puede, como muestra la figura 3 , producir una importante reducción de la obstrucción.

Dado que algún grado de cambio en respuesta al broncodilatador es posible aún en individuos normales, pero que en un 95% de estos este cambio no llega al 12% del valor basal del FEV1, se ha fijado que se considera como una respuesta significativa a los broncodilatadores un aumento del 12% en esa variable, siempre y cuando esto represente al menos 200 ml, ya que en valores muy bajos se puede superar el 12% con cambios de muy pocos mililitros, que resultan clínicamente insignificantes.

Existen varias circunstancias importantes de destacar:

1. En pacientes con asma bronquial la espirometría puede ser normal fuera de las crisis, por lo que esta normalidad no excluye el diagnóstico cuando la historia clínica lo sugiere.
2. La ausencia de respuesta al broncodilatador no excluye el diagnóstico de asma, ya que puede ocurrir, sobretodo en individuos ya en tratamiento.
3. En otras enfermedades obstructivas, sobretodo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), también puede verse una respuesta significativa a los broncodilatadores, aunque nunca una "normalización" de los valores, por lo que en algunos casos la distinción entre una y la otra debe hacerse por otros elementos clínicos, funcionales, humorales o radiológicos.

Cuando se está frente a la primera o segunda circunstancia existen otras pruebas que pueden ser de utilidad.

La medición repetida del **Flujo Espiratorio Pico** con un dispositivo sencillo y económico (Peak Flow Meter) puede ser realizada mañana y tarde por el mismo paciente durante 2 semanas, lo que permite detectar días con obstrucción (flujo pico disminuido un 20% respecto a los días normales) o bien una variación diurna de al menos 10% entre la medida más alta y la más baja del día. Cualquiera de estas 2 características demuestran que existe obstrucción variable al flujo aéreo.

En los individuos en quienes no ha podido probarse la presencia de obstrucción bronquial mediante ninguna de las pruebas consideradas, cabe la posibilidad de producirles algún grado de broncoespasmo mediante la nebulización de sustancias como la histamina o la metacolina, o con la inhalación de aire helado o con ejercicio, en lo que se denomina una **prueba de provocación bronquial**. Por supuesto estas pruebas sólo pueden ser realizadas siguiendo estrictamente los protocolos correspondientes y por profesionales idóneos, en lugares adecuados para manejar un episodio

de broncoespasmo severo, cuya aparición, si bien inusual, es posible. Cuando la prueba de provocación bronquial es positiva, usualmente una caída del 20% en el FEV1, se dice que existe hiperreactividad bronquial. La **hiperreactividad bronquial** es una característica casi siempre presente en el asma no tratada, pero no exclusiva de esta, ya que pueden también presentarla los pacientes con rinitis alérgica, epoc y otras condiciones. En síntesis, ante un cuadro clínico confuso en el cual asma es una de las posibilidades, una prueba de provocación bronquial negativa es un argumento fuerte en contra de este diagnóstico.

*Nuestra paciente, luego de la administración del broncodilatador, experimentó un aumento substancial del FEV1, que prácticamente se normalizó, lo cual permite afirmar que su obstrucción al flujo aéreo cumple con las características esperadas en el asma bronquial y confirma el diagnóstico clínico.*

Dado que los espirómetros modernos no miden los volúmenes de aire sino los flujos, y luego obtienen los volúmenes integrando esos flujos en el tiempo, el informe de la espirometría computarizada incluye también el gráfico de la **curva flujo-volumen**. Si bien el análisis pormenorizado de la misma excede en mucho nuestro tema, es importante establecer que su forma normal se altera de modo característico cuando la obstrucción al flujo aéreo se produce en las vías aéreas centrales, siendo posible distinguir con facilidad una obstrucción fija de la vía aérea grande, como puede ser un tumor traqueal, de una obstrucción variable de la vía aérea intra o extratorácica, como puede ser una zona de traqueomalacia consecutiva a una intubación prolongada o a parálisis bilateral de cuerdas vocales, como puede verse en las figuras 4 y 5.

FIGURA 4

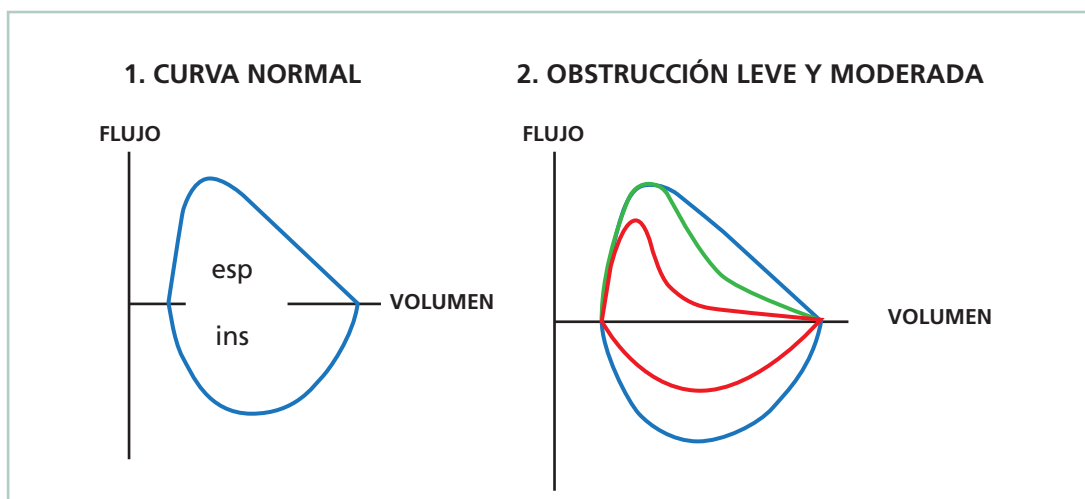


FIGURA 5. Formas de la curva flujo-volumen en diferentes diagnósticos diferenciales del asma.

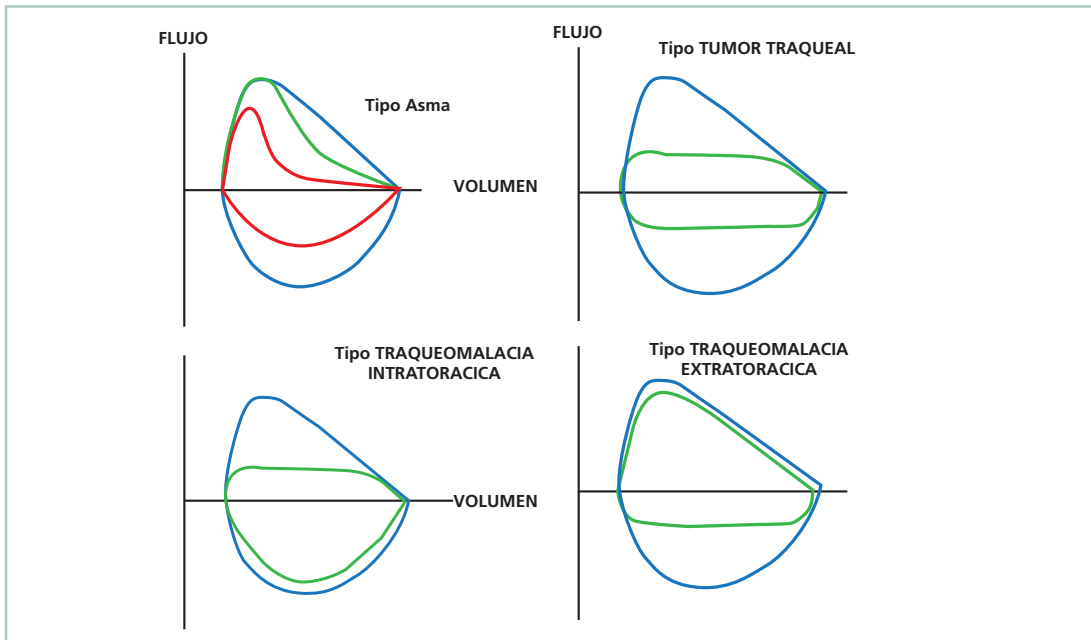
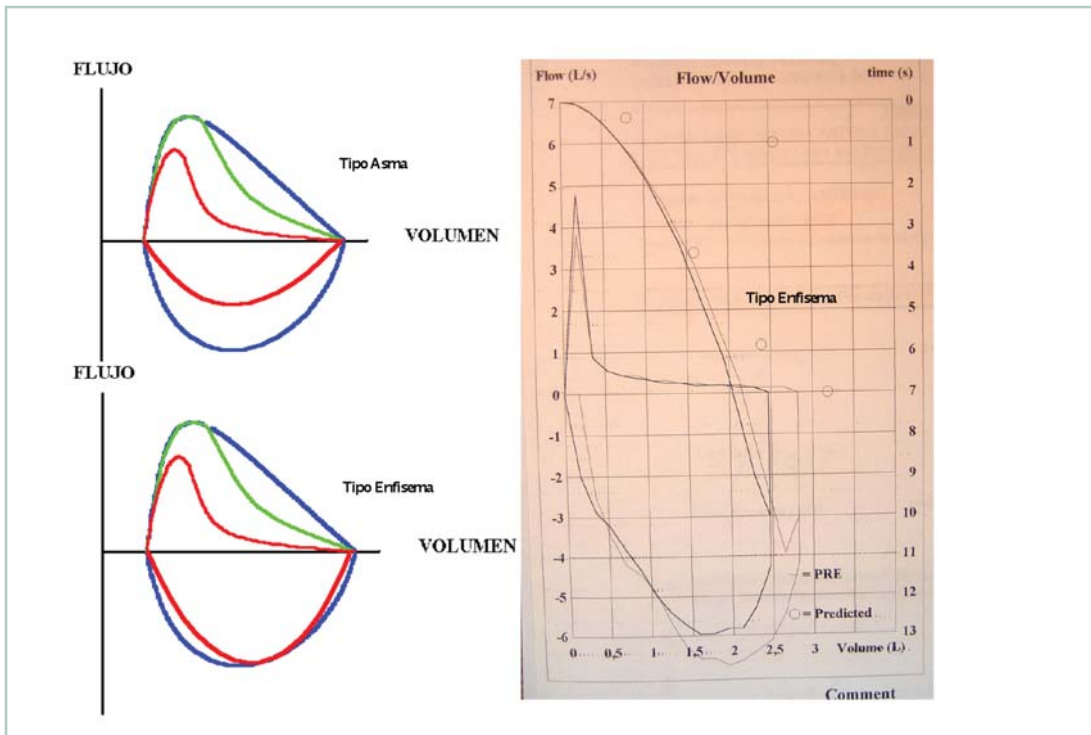


FIGURA 6. Curva Flujo-Volumen Tipo asma y tipo enfisema. Ver la diferencia en la inspiración.



Incluso el enfisema avanzado suele mostrar una curva característica, ya que al ser en él la obstrucción al flujo aéreo causada por la pérdida de la fuerza de retracción elástica del pulmón, se produce el colapso de las vías periféricas durante la espiración, pero su calibre es normal en la inspiración, momento en el cual éste no depende de dicha fuerza elástica, por lo cual la curva consigna una muy importante diferencia en el flujo máximo en ambos tiempos respiratorios, que no suele verse en el asma (figura 6).

Estas razones hacen que la mirada a la curva flujo-volumen pueda ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de algunos pacientes sospechados de asma en quienes se consideren otros diagnósticos diferenciales.

*En nuestra paciente el examen de la curva nos puede confirmar que es compatible con asma y excluir otras causas de obstrucción como las mencionadas, por lo que no debe dejar de hacerse.*

Asimismo, las medidas más completas del laboratorio pulmonar, como los **volúmenes pulmonares**, no aportan especialmente al diagnóstico, ya que se limitan a mostrar que existe obstrucción al flujo aéreo, que puede ser modificada en respuesta a los broncodilatadores. Si los efectuamos el resultado muestra, cuando existe obstrucción, un aumento del volumen residual, tanto expresado en valor absoluto como en porcentaje de la capacidad vital.

Es diferente la utilidad de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), que puede ser un criterio para separar la obstrucción producida por el enfisema pulmonar, característicamente acompañada de caída en la DLCO, de la obstrucción del asma bronquial, en cuyo caso el valor es generalmente normal.

*Nuestra paciente, en quien el diagnóstico clínico es claro y la espirometría con curva flujo volumen antes y después de broncodilatadores resulta plenamente confirmatoria, la medición de volúmenes pulmonares y difusión de monóxido de carbono puede resultar ilustrativa, pero no es de ninguna manera necesaria y menos imprescindible para la evaluación funcional.*

Los estudios radiológicos del tórax, la **radiografía simple** y la **tomografía computada**, no tienen valor diagnóstico en sí mismos, ya que no hay signos radiológicos ni tomográficos que avalen la existencia de asma, pero son de mucha utilidad a la hora de excluir otras patologías, como las bronquiectasias.

*Por esta razón en nuestra paciente era conveniente que, en una evaluación inicial, solicitáramos una radiografía de tórax frente y perfil, la cual fue normal.*

Las pruebas humorales son un elemento más de utilidad. La presencia de **eosinofilia** y el aumento de la **inmunoglobulina E (IgE)** total, aunque no son específicas del asma ni tampoco están presentes en todos los fenotipos. El nivel de IgE está fuertemente asociado en estudios epidemiológicos con el riesgo de asma, pero existen grandes variaciones individuales que hacen que su utilidad diagnóstica sea modesta (17). De todos modos su medición ayuda a caracterizar un fenotipo de asma y puede identificar a los pacientes susceptibles de ser tratados con anticuerpos anti IgE. La medición de niveles de IgE específica para un panel de determinados alérgenos es una forma de probar la existencia de hipersensibilidad a los mismos cuando la misma se realiza en individuos sintomáticos con sospecha clínica de alergia a los antígenos testeados. Si se realiza como chequeo en la población general tiene un número inaceptable de resultados falsos positivos y falsos negativos.

*En nuestra paciente el hemograma muestra la presencia de 8.000 leucocitos de los cuales 560, el 7%, son eosinófilos y la medición de IgE total muestra un valor de 450 UI/ml. Estos resultados en el contexto de su cuadro clínico, son concordantes con la existencia de un fenotipo de asma alérgica.*

La evaluación de la existencia de un estado alérgico, característico de algunos fenotipos del asma, incluye la demostración de hipersensibilidad a los alérgenos sospechados, que puede hacerse mediante los test cutáneos como el prick test (17). Estos consisten en la escarificación de la piel a través de una gota del antígeno estudiado, midiendo en milímetros la aparición de pápula y halo eritematoso. Su resultados positivo indica la existencia de sensibilidad a ese antígeno, lo que en el contexto clínico adecuado permite establecer el diagnóstico de asma alérgico.

*Nuestra paciente, con historia de rinitis asociada al polvo domestico, puede ser investigada, y probablemente tenga, hipersensibilidad al mismo. También puede ser testada contra la caspa de gato, ya que convive con él. La positividad de los test resultaría un aval para realizar medidas de evitación.*

### ¿CÓMO VALORAR LA SITUACIÓN DE UN PACIENTE ASMÁTICO?

Cuando se ha hecho el diagnóstico de asma el paso siguiente es establecer que tan controlada está la enfermedad (15). Esto se establece considerando 2 aspectos:

- a) cómo es el control de los síntomas y
- b) cuál es el riesgo de una mala evolución de su asma en el futuro.



El **control de los síntomas** implica establecer que grado de presencia tienen los síntomas del asma en la vida de la paciente. La forma más sencilla de establecerlo es preguntando por lo ocurrido en el último mes:

- ¿Ha tenido síntomas durante el día más de 2 días en la semana?
- ¿Se ha despertado durante la noche debido al asma al menos una vez por semana?
- ¿Ha debido utilizar sus broncodilatadores a demanda al menos 2 veces en la semana?
- ¿Ha tenido alguna limitación en sus actividades a causa del asma?

Si la respuesta a estas 4 preguntas fuera **NO** puede decirse que los síntomas del asma están **CONTROLADOS**.

Si fuera **SI** a 3 ó 4 de ellas los síntomas están **NO CONTROLADOS**

En situaciones intermedias puede decirse que los síntomas están **PARCIALMENTE CONTROLADOS**.

Esta categorización del GINA es probablemente la más sencilla de utilizar y satisface plenamente las necesidades de la práctica clínica. En estudios clínicos se suelen utilizar escalas numéricas que posibilitan asignarle un valor al grado de control de los síntomas y permiten realizar comparaciones más finas.

El **Asthma Control Questionnaire (ACQ)** (18) asigna un puntaje de 0 a 6 puntos en cada uno de 7 ítems de acuerdo a la intensidad con que el mismo está presente, a mayor intensidad mayor puntaje, siendo los 7 ítems

- 1) Los despertares nocturnos por asma
- 2) La intensidad de los síntomas al momento del despertar en la mañana
- 3) El grado de limitación en las actividades
- 4) La falta de aire
- 5) La presencia de silbidos
- 6) El uso de broncodilatadores como rescate
- 7) El grado de reducción del FEV1

El puntaje obtenido en las 7 variables se promedia para obtener un valor único, entre 0 (totalmente controlado) y 6 (extremadamente mal controlado)

Otro instrumento de este tipo es el **Asthma Control Test (ACT)** (19) que utiliza 4 preguntas con respuestas fijas posibles dirigidas a cuantificar con que frecuencia, en el último mes:

## Asma Bronquial

- 1) el asma afectó las tareas habituales
- 2) sintió falta de aire
- 3) lo despertó durante la noche o la madrugada
- 4) utilizó broncodilatadores de rescate

y una quinta pregunta que evalúa la opinión del propio paciente sobre el control de su asma.

En este cuestionario se asigna un puntaje de 1 a 5 a cada respuesta, que luego se suman para obtener un puntaje entre 5 (mal control) y 25 (total control).

Como puede verse en todos los casos la evaluación gira alrededor de ítems similares referidos a la presencia de síntomas y el uso de medicación de rescate.

*Para el caso clínico que consideramos, nuestra necesidad es establecer si la paciente tiene o no control de sus síntomas, y no nos resulta necesario ni de utilidad ponerle un número, por lo que utilizaremos la escala sugerida por el GINA, que es simple y eficaz para nuestro propósito. La paciente había presentado tos, silbidos y dificultad respiratoria cada día durante el último mes, síntomas que la despertaban durante la noche y que la llevaban a utilizar broncodilatadores inhalados, por lo cual habría contestado que SI a 3 de las 4 preguntas, ya que para la cuarta, el asma no afectaba sus tareas habituales. De acuerdo a estos criterios sus síntomas no están controlados.*

Con respecto a los **riesgos en el futuro** esto debe ser valorado considerando las diversas condiciones que han probado ser un factor de riesgo para una mala evolución del asma.

En lo **inmediato** una mala evolución puede entenderse como la aparición de nuevas crisis de asma que requieran tratamiento especial. Los pacientes con mayor **riesgo de padecer una crisis de asma** que requiera atención urgente son (20):

- a. Aquellos que no tienen sus **síntomas** adecuadamente controlados,
- b. Aquellos que han aumentado substancialmente su **consumo de broncodilatadores** de acción rápida, en general como respuesta a un aumento de los síntomas o que tienen habitualmente un alto consumo de broncodilatadores de acción rápida, digamos 6 ó 7 veces al día.
- c. Los que no realizan un **tratamiento** adecuado
- d. Los que tienen una obstrucción relevante en la **espirometría**, particularmente aquellos con un FEV1 que no supera el 60% del esperado.
- e. Los que **fuman**
- f. Los que están expuestos a alérgenos a los cuales están **sensibilizados**
- g. Los que tienen **eosinofilia**

En el **mediano o largo plazo** la mala evolución puede consistir en el desarrollo de una **obstrucción fija** de las vías aéreas, lo cual se ve favorecido en general por las mismas condiciones mencionadas antes, el tabaquismo, el tratamiento insuficiente y la mala función espirométrica, cuando las mismas se mantienen en el tiempo.

*En el caso de nuestra paciente diríamos entonces que se encuentra en riesgo de presentar crisis agudas e incluso una evolución desfavorable en el mediano o largo plazo, ya que pese a su enfermedad respiratoria mantiene su tabaquismo, fumando 15 cigarrillos diarios, presenta síntomas no controlados, tiene obstrucción importante al flujo aéreo, con un FEV1 55% del esperado y está expuesta a alérgenos, como la caspa de su gato o el polvo doméstico a los cuales sabemos que se encuentra sensibilizada.*

## **EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA**

El otro aspecto a evaluar en cada paciente con asma es el grado de severidad de su enfermedad. La severidad del asma se evalúa como leve, moderada o severa en forma **retrospectiva**, luego de varios meses de tratamiento, de acuerdo al nivel de medicación que sea necesario utilizar para mantenerla controlada, como veremos más adelante (15). Es un concepto totalmente diferente de lo que intuitivamente presume el paciente, quien tiende a pensar que la severidad de su asma se refiere a la frecuencia y/o intensidad de los síntomas o al grado de compromiso en la espirometría. Sin embargo, en la mayoría de los casos, pacientes muy sintomáticos pueden alcanzar fácilmente un control total de sus síntomas con dosis bajas de medicamentos controladores, lo que permite afirmar que la severidad de su enfermedad es leve, mientras que otros requieren dosis altas o el empleo de varios medicamentos, indicando mayor severidad de la enfermedad subyacente. Cuando el asma no puede ser controlada pese al uso de los tratamientos correspondientes puede deberse a defectos en el tratamiento, a comorbilidades, factores psicosociales o lo que se conoce como asma severa refractaria.

## **TRATAMIENTO DEL ASMA**

No se conoce, hasta el momento, un tratamiento que permita la curación del asma. El objetivo de máxima del tratamiento es lograr mantener al paciente libre de síntomas, realizando una vida sin limitaciones ni interferencias en las actividades productivas ni recreativas que éste desee hacer, con

el mínimo consumo de medicamentos y sin experimentar crisis. Para lograr estos objetivos existen diversos recursos que incluyen la administración de medicamentos y aspectos no farmacológicos de suma importancia que deben ser considerados. Dado que el espectro de la enfermedad es amplio y que las opciones terapéuticas son varias, es necesario establecer para cada paciente cual es la mejor opción en cada etapa. Esto es un tema en permanente revisión, sobre el cual existen recomendaciones internacionales. Las consideraciones que haremos están basadas en la Iniciativa Global para el Asma (GINA), en su versión actualizada al año 2014 (15) (3).

Resulta útil, desde el punto de vista práctico, considerar primero los aspectos farmacológicos de las drogas disponibles y luego revisar las estrategias para su uso de acuerdo a las características de cada paciente y de su enfermedad.

Desde lo farmacológico existen básicamente 2 tipos de medicamentos: los controladores y los de rescate.

Llamamos **controladores** a aquellos que se administran en forma regular con el objeto de combatir el proceso inflamatorio subyacente. Estos controlan los síntomas, reducen las manifestaciones de la enfermedad, mejoran la función pulmonar y disminuyen los riesgos de presentar crisis y de la pérdida permanente de función pulmonar. El paciente debe realizar su tratamiento controlador en forma regular, independientemente de la presencia o no de síntomas, no basándose en como se siente ese día sino en el convencimiento que su enfermedad, si bien puede tener síntomas de forma episódica, es un proceso inflamatorio permanente que debe ser tratado con continuidad. El ejemplo más representativo de los tratamientos controladores del asma son los corticoides inhalados.

La medicación de **rescate** es la que se le prescribe al paciente para que utilice solamente en los momentos en que se le presenten síntomas. A diferencia del tratamiento controlador, la medicación de rescate SI debe ser utilizada según los síntomas del momento. El paciente debe valorar si existen síntomas, si los mismos son atribuibles al asma y en ese caso, o ante la duda, utilizar la medicación de rescate. El prototipo de los medicamentos de rescate son broncodilatadores de acción inmediata como el salbutamol.

Para todos los fármacos de acción bronquial en general, la administración por vía **inhalatoria** permite maximizar la concentración local de la droga en el lugar de acción, reduciendo los efectos secundarios y minimizando particularmente los efectos sistémicos. Por este motivo, cuando es posible la administración por vía inhalatoria es siempre ésta la vía de elección.

Existen diversos tipos de dispositivos para la inhalación de medicamentos. Los tradicionales han sido los **aerosoles**, que suministran una dosis de medicamento en cada disparo y actualmente son comunes los inhaladores de polvo seco, bien como un dispositivo que contiene un cierto número de dosis preparadas en su interior y que luego de consumirlas son descartados o bien en capsulas, que se colocan en un dispositivo para perforarlas e inhalar su contenido.

La principal ventaja de los inhaladores de polvo seco es que no requieren una coordinación entre el disparo del dispositivo y la maniobra inhalatoria, como ocurre con los aerosoles, lo cual los hace más fáciles de usar, aunque suelen requerir un flujo inspiratorio más alto, que puede resultar dificultoso, especialmente a pacientes ancianos. Los aerosoles utilizados con una **aerocámara valvulada**, que ajustada a la cara del paciente lo fuerza a inhalar de su interior, permiten administrar la medicación inhalada adecuadamente, prescindiendo totalmente de la colaboración del paciente, lo que permite utilizarlos incluso en niños pequeños o sujetos inconscientes. El uso de **nebulizadores** es poco práctico como forma de administrar medicación inhalada y los medicamentos dados de esta forma no son más rápidos ni efectivos que con los otros métodos. En síntesis, la elección de un dispositivo es un tema de la habilidad del paciente para utilizarlos, sus preferencias personales, su costo y su disponibilidad.

Con independencia de cual sea el método elegido, el médico debe cerciorarse que el paciente domina la técnica y es capaz de emplearlo satisfactoriamente.

## MEDICAMENTOS CONTROLADORES

Dentro de este grupo se incluyen los corticoides inhalados, que son los anti-inflamatorios más efectivos para el tratamiento del asma, que pueden utilizarse solos o en asociación fija con betaadrenérgicos de acción prolongada, los corticoides sistémicos, los antagonistas de los leucotrienos y los anti IgE.

Los **corticoides inhalados (IC)** controlan los síntomas, reducen las manifestaciones de la enfermedad, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida del paciente, disminuyen los riesgos de presentar crisis y su severidad, así como los riesgos de pérdida permanente de función pulmonar y la mortalidad por asma.

Existen varias moléculas diferentes de glucocorticoides utilizables por vía inhalatoria, que incluyen a beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona y triamcinolona. No se han encontrado importantes diferencias en efectividad entre las diferentes moléculas, pero si en su potencia expresada por miligramos, por lo que es importante tener claro la equivalencia clínica entre unas y otras, que se muestra en la tabla siguiente, modificada de GINA (15) (3).

**Tabla 1. Equivalencias clínicas aproximadas entre los diferentes corticoides inhalados**

CORTICOIDES INHALADOS Molécula	DOSIS DIARIA (mcg)		
	baja	media	alta
Beclometasona	100 - 200	> 200 -400	> 400
Budesonide	200 - 400	> 400 – 800	> 800
Ciclesonide	80 - 160	> 160 – 320	> 320
Fluticasona	100 - 250	> 250 – 500	> 500
Mometasona	110 – 220	> 220 - 440	> 440
Triamcinolona	400 – 1000	> 1000 - 2000	> 2000

Debe considerarse que la respuesta a los corticoides inhalados no guarda una proporción lineal con la dosis administrada, por lo que no debe esperarse que las dosis altas produzcan un efecto terapéutico muy superior al de las bajas, pero sí mayores efectos adversos, por lo que es importante utilizar las mínimas dosis que produzcan el efecto deseado.

Considerando que la prescripción y el cumplimiento del tratamiento con corticoides inhalados se ven muy influenciados por el temor del paciente y/o del médico a la aparición de los temidos efectos adversos de los corticoides, es importante plantearse y conversar con el paciente, qué puede realmente suceder. Los efectos adversos locales que puede producir la inhalación de corticoides incluyen la **candidiasis oral**, detectable a simple vista por la aparición de un punteado blanquecino característico que cubre la mucosa del velo del paladar y la faringe. Puede ser prevenido con la realización de buches y gárgaras luego de la administración del medicamento y controlado con antimicóticos locales. La **disfonía** puede expresar el efecto de los corticoides tópicos sobre la musculatura estriada laríngea y su control es más difícil, pudiendo ser particularmente relevante en individuos que realizan actividades relacionadas con el uso de la voz. Los recursos disponibles incluyen, cuando el corticoide se administra en aerosol, el uso de un espaciador o aerocámara, que disminuyen el depósito del medicamento en la vía aérea superior y considerar la utilización de moléculas, como la ciclesonida o la beclometasona, prodrogas que se activan en los pulmones y no en la laringe.

Cuando se utilizan los niveles de dosis descriptos como bajos no son de esperar efectos adversos distintos a los locales, pero a mayores dosis existe una acción sistémica consecuente a la absorción pulmonar, a la deglución y absorción digestiva de lo depositado en faringe, que puede producir **efectos sistémicos**. Entre los observables destaca la **fragilidad en la piel** y la facilidad para la pro-

ducción de **equimosis** al menor roce. Puede producir reducción de la **densidad mineral ósea**, aunque es muy bajo el aumento en el riesgo de fracturas y supresión de las **glándulas adrenales**. Es probable que su uso aumente el riesgo de **infecciones** pulmonares, efecto que puede no ser compartido por todo el grupo, ya que no se ha detectado con la budesonida. No se ha establecido que por vía inhalatoria los corticoides produzcan efectos oculares indeseables, por lo que puede concluirse que en dosis bajas son medicamentos muy seguros y en dosis altas sus eventuales riesgos deben ser considerados en función de sus beneficios, incluyendo allí el de reducir la necesidad de ciclos de corticoides sistémicos para tratar exacerbaciones del asma que se producirían sin su uso regular.

Otro grupo de fármacos que puede utilizarse como mantenimiento para el control del asma son los beta-agonistas de acción larga (**LABA**), con la expresa salvedad que éstos nunca deben utilizarse solos sino en combinación con los corticoides inhalados, ya que el efecto broncodilatador sin un tratamiento adecuado de la inflamación subyacente puede hacer que ésta progrese hasta llevar a la producción de crisis severas. La **combinación de corticoides inhalados con beta-adrenérgicos de acción prolongada (IC+LABA)** logra el rápido control del asma en pacientes que no lo consiguen solamente con corticoides en dosis bajas y en esa situación es una opción mejor que aumentar la dosis de los corticoides. Administrar ambas drogas conjuntamente en un mismo dispositivo asegura que el paciente no empleará para el tratamiento el beta-agonista solo, lo cual es totalmente perjudicial.

Las combinaciones probadas en el tratamiento de mantenimiento del asma incluyen:

- Beclometasona – formoterol
- Budesonide – formoterol
- Fluticasona – vilanterol
- Fluticasona – formoterol
- Fluticasona – salmeterol
- Mometasona – formoterol

Cuando se utilizan para el tratamiento de mantenimiento combinaciones con formoterol, pero únicamente en este caso, estas combinaciones pueden emplearse tanto para el mantenimiento como para el rescate, ya que el formoterol, a diferencia de otros LABA, tiene un rápido comienzo de acción. En pacientes que realizan tratamiento de mantenimiento con la asociación de budesonida-formoterol, agregar dosis de la asociación como forma de rescate ha demostrado ser más efectivo que agregar beta-adrenérgicos de acción corta, aumentando la protección frente a exacerbaciones severas (21).

Los efectos adversos que pueden aparecer al agregar LABA al tratamiento de mantenimiento incluyen calambres y cefaleas y en menor medida taquicardia o temblor.

Los **modificadores de los leucotrienos** incluyen a los antagonistas de los receptores como el montelukast o el zafirlukast y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa como el zileuton. Tienen la capacidad de disminuir la inflamación de la vía aérea y reducir los síntomas pero son un controlador más débil que los corticoides en bajas dosis, por lo que su uso suele ser como agregados a los corticoides inhalados, cuando se desea ver si su adición permite reducir la dosis de éstos o bien en pacientes que no alcanzan el control aun con dosis elevadas de IC+LABA (22). Otras circunstancias que justifican su empleo son los pacientes con otras manifestaciones alérgicas asociadas que se desea controlar, como rinitis y conjuntivitis, o aquellos con asma, poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina, que pueden responder bien a los antagonistas de los leucotrienos (23). Un aspecto favorable de los antagonistas de los leucotrienos es que son muy bien tolerados y no tienen prácticamente efectos adversos relevantes.

Los **corticoides sistémicos** tienen un rol indiscutido en el tratamiento de las crisis de asma, pero la ecuación riesgo-beneficio cambia radicalmente cuando se considera su uso prolongado o permanente como medicación de mantenimiento, ya que sus numerosos y relevantes efectos adversos opacan los beneficios que producen. Los pacientes que los reciben en forma prolongada pueden presentar hábito cushingoide, infecciones, cataratas, glaucoma, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, debilidad muscular, estrias cutáneas, equimosis, sangrado digestivo, supresión adrenal, etc. Estos efectos son infrecuentes en ciclos de tratamientos que no superen el par de semanas, donde sí pueden verse brotes psicóticos, úlcera péptica o hiperglucemia. Si a pesar de este panorama, en casos particulares, es imprescindible agregarlos en forma permanente al máximo tratamiento controlador ya prescripto, deben extremarse las medidas preventivas y de monitoreo para evitar, o detectar precozmente, los efectos adversos.

El omalizumab, un anticuerpo monoclonal **anti IgE**, es una opción a considerar en pacientes que no logran el control con corticoides inhalados más LABA más antagonistas de los leucotrienos. Es un requisito que el paciente tenga asma severo de tipo alérgico, con IgE elevada, entre 30 y 700 UI/mL. En esta situación cabe un ensayo terapéutico durante 4 meses con omalizumab para establecer si puede mejorar el control del asma, reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. Si esto no ocurriera en un período de 4 meses es improbable que suceda prolongando el tratamiento (24) El omalizumab no parece tener efectos adversos relevantes cuando se utiliza en tratamientos prolongados, pero existe el riesgo de reacciones alérgicas severas, incluso mortales, con cada administración subcutánea de la droga, que debe hacerse cada mes o quincena, según la dosis



total necesaria, que depende del nivel sérico de IgE. La reacción puede ocurrir en forma inmediata a la inyección o en las primeras 24 hs, por lo que cada inyección debe hacerse bajo supervisión médica.

## MEDICACIÓN DE RESCATE

Los episodios de broncoespasmo deben ser tratados cuando aparecen, con broncodilatadores de acción rápida. Es también recomendable su uso antes del ejercicio físico, cuando se sabe que este puede desencadenarlos.

Los broncodilatadores de acción rápida incluyen los beta-adrenérgicos de acción rápida, conocidos como SABA por su acrónimo en inglés (short-acting inhaled beta agonist) y los anticolinérgicos de acción rápida

El grupo de los **SABA** incluye a salbutamol, terbutalina, fenoterol y pirbuterol. Deben ser utilizados en la menor dosis efectiva y sólo cuando son necesarios. La cantidad consumida es un índice del grado de control del asma.

El **formoterol**, un beta-agonista de acción prolongada, tiene un rápido comienzo de acción, lo que permite su uso como rescate, pero siempre en asociación con un corticoide inhalado y utilizando la asociación también en forma regular para mantenimiento.

Los efectos adversos de los SABA son la taquicardia y el temblor.

Como broncodilatador **anticolinérgico de acción rápida** puede utilizarse al ipratropio, menos efectivo en el asma que los SABA, por lo que se usa como agregado a éstos en el tratamiento de episodios agudos o bien en pacientes con arritmias.

Otros medicamentos, como la **teofilina**, son menos potentes y no ofrecen ventajas sobre los ya descritos. Pese a esto, en algunos pacientes que no alcanzan el control con las asociaciones de IC+LABA puede intentarse un ensayo terapéutico con teofilina en dosis bajas, esperando de ella un discreto efecto antiinflamatorio.

## ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

Frente a un nuevo paciente con asma el plan general de tratamiento consiste en indicarle un medicamento controlador del asma, darle una instrucción concreta acerca de como debe actuar en caso

de tener síntomas o una crisis, es decir cual va a ser su medicación de rescate y como debe utilizarla, y citarlo para evaluar la respuesta.

Dado que los corticoides inhalados constituyen el mejor tratamiento controlador disponible al momento es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas de alguno de ellos (ver tabla) hasta ver la respuesta.

Este esquema inicial general debe ser adecuado a los pacientes individuales. Si un paciente tiene sólo síntomas muy leves y en forma muy esporádica, no ha tenido ninguna crisis en el último año, nunca ha tenido una crisis severa, no fuma y su función respiratoria es normal, es una alternativa razonable **en menos** indicarle un esquema de rescate y evaluar en que medida precisa emplearlo antes de indicarle tratamiento de mantenimiento, aunque es bastante probable que en definitiva termine requiriéndolo.

Por otro lado si en la primera evaluación el paciente tiene síntomas a diario o con mucha frecuencia, se despierta por el asma, ha tenido crisis recientes o tiene el antecedente de crisis severas, es una alternativa razonable, **en más**, prescribirle directamente una asociación de IC + LABA en dosis bajas o moderadas. Tenga en consideración que, si bien las dosis bajas debieran en general resultar suficientes, hasta que no conozca la personalidad del paciente, es posible que éste reduzca por su cuenta las dosis que usted le indique, pese a haberle advertido que no lo haga.

En cualquiera de los tres casos, simple, en menos o en más, la medicación tanto de mantenimiento como de rescate será administrada por vía inhalatoria, por lo que no puede exagerarse la importancia que tiene asegurarse que el paciente utiliza adecuadamente el o los dispositivos que se le han prescrito. No puede asumirse que el paciente aprenderá con el prospecto, no alcanza con explicarle el uso, es necesario darle un dispositivo y comprobar que lo utiliza adecuadamente antes de iniciar el tratamiento y repetir luego esta comprobación cada vez que surjan dudas sobre la efectividad del tratamiento. El médico debe verificar que los aerosoles son colocados en la posición correcta y que el disparo de la dosis se sincroniza adecuadamente con la maniobra inspiratoria; con los dispositivos de polvo seco verificar que se accionan adecuadamente y que el flujo inspiratorio es suficiente y en ambos casos comprobar que se retiene durante varios segundos la medicación inhalada antes de exhalar.

Las posibilidades de tratamiento deben verse como una escalera cuya serie de peldaños ofrecen, a medida que se asciende, un nivel de tratamiento cada vez más poderoso, partiendo de las dosis bajas de IC, luego dosis bajas de IC+LABA, luego dosis medias o altas de IC + LABA, y luego el agregado de más controladores (antagonistas de leucotrienos, anti IgE)

Al reevaluar el tratamiento al mes de comenzado puede ocurrir que el paciente haya alcanzado o no el control.

Si lo alcanzó debe mantenerse el nivel de tratamiento actual y reevaluar cada 2 a 3 meses si se mantiene controlado.

Si el control no fue logrado debe subir un peldaño, aumentando su nivel de tratamiento y ser reevaluado otra vez en un mes. Si existió una mejoría importante pero no fue suficiente puede esperarse un segundo mes en el mismo nivel de tratamiento ya que la respuesta completa al tratamiento puede tomar 2 o 3 meses.

Si con un determinado nivel de tratamiento el paciente se ha mantenido controlado y sin crisis durante al menos un año debe intentarse reducir un escalón el tratamiento. No es aconsejable suspender totalmente los controladores.

**Tabla 2. Niveles**

NIVEL	RECOMENDADO	ALTERNATIVA
1	Dosis bajas de IC	SABA a demanda
2	Dosis bajas de IC	Antagonistas leucotrienos
3	Dosis bajas de IC+LABA	Dosis medias o altas de IC
4	Dosis medias o altas de IC+LABA	Nivel 3 + Antag leucotrienos
5	Agregar anti IgE	Corticoides orales

Si en el nivel 3 ó 4 se indica una combinación de IC+LABA que contenga formoterol, puede darse la indicación de utilizar esta misma como rescate, lo cual reduce el riesgo de crisis y el uso de corticoides orales (25) (26).

*Si retomamos el caso que venimos considerando, nuestra paciente debe claramente iniciar un tratamiento controlador, dado que presenta síntomas a diario y que tiene síntomas nocturnos que la despiertan, parecería lo más adecuado iniciarlo en el nivel 3, indicándole como tratamiento inicial una asociación de IC+LABA, en dosis bajas. Para aprovechar la ventaja de utilizarlo también en rescate podemos utilizar una asociación con formoterol, con la indicación de hacerse una aplicación cada 12 hs. y de agregar inhalaciones en caso de tener síntomas. Sin embargo es oportuno también revisar allí los factores de riesgo de crisis que presenta la paciente. En este sentido tiene un fenotipo alérgico con eosinofilia y su función pulmonar es muy baja, con un FEV1 del 55% del*

*esperado, por lo que parece prudente intentar corregirla lo antes posible, empezando con IC+LABA en dosis medias o altas, en nuestro caso utilizando 2 aplicaciones cada 12 horas e igualmente con la instrucción de agregar aplicaciones si resulta necesario, sin exceder las 8 aplicaciones diarias (no superar los 72 mg/d de formoterol).*

*Es también una posibilidad indicar allí un ciclo breve de corticoides orales, por ejemplo meprednisona 40 mg/día 5 a 10 y luego, idealmente, efectuar una nueva evaluación para suspenderlo. Esta decisión depende del criterio del médico tratante en función de su impresión y los antecedentes y de la facilidad con que la paciente puede ponerse en contacto si no hubiera una rápida respuesta al tratamiento inhalado. En nuestro caso, dado que la situación lo permite y al hecho promisorio que demostró en la espirometría inicial una muy buena respuesta a los broncodilatadores, indicaríamos sólo las dosis medias u altas de IC+LABA que habíamos considerado.*

*No debe tampoco desperdiciarse el momento de iniciar la batalla contra otros factores de mal pronóstico. Cuando la paciente está muy sintomática es el momento de plantearle la imperiosa necesidad de dejar de fumar y, eventualmente, ofrecerle apoyo farmacológico para la tarea de combatir el tabaquismo, un factor controlable de mal pronóstico evolutivo en los pacientes con asma.*

El tratamiento del asma no se agota en lo estrictamente farmacológico y son varios los aspectos que deben revisarse. Ya hemos señalado el tabaquismo como una comorbilidad que debe controlarse.

De existir obesidad (índice de masa corporal mayor a 30) debe planearse un tratamiento adecuado de la misma, ya que como señalamos esta condición hace más difícil el control del asma y empeora el pronóstico.

Deben explorarse los antecedentes de los pacientes en busca de medicamentos que puedan dificultar el control o desencadenar crisis (27). Dentro de éstos debe pesquisar el uso de beta-bloqueantes, como tratamiento de condiciones coronarias, hipertensión o temblor esencial, los cuales sin estar estrictamente contraindicados deben emplearse luego de una criteriosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Un capítulo aparte son los colirios con beta-bloqueantes para el tratamiento del glaucoma. Éstos, al ingresar al torrente circulatorio sin previo paso por el hígado exponen a crisis severas de asma. Dado que existen otros tipos de medicamentos para el glaucoma se justifica el contacto con el oftalmólogo para lograr un cambio de medicación.

Debe preguntarse si existe historia de empeoramiento desencadenado por la aspirina o los AINE. Sólo en ese caso, frecuentemente asociado con poliposis nasal, deben ser proscritos.

Un punto relevante es que hacer cuando los pacientes presentan un perfil alérgico. Ya hemos considerado que la atopía es un factor predisponente para la aparición de asma y que la exposición a alérgenos, a los cuales esté sensibilizado, puede ser un desencadenante de las crisis. Surge entonces la inquietud de tratar de evitar la exposición y, por otro lado, de desensibilizar al paciente. Sin embargo estas conductas deben ser valoradas cautamente.

La evitación de alérgenos en general, como por ejemplo utilizar filtros de partículas, resultan costosas y complicadas y sus resultados, al menos en adultos, son desalentadores (28). En personas específicamente sensibilizadas, por ejemplo al pelo de animales como el gato, parece razonable evitar la convivencia con ellos. Sin embargo, estos alérgenos son ubicuos, persisten meses en el medio ambiente aún sin la presencia del animal, no solo del hogar sino de transportes, escuelas, lugares públicos, etc, probablemente transportados en las ropas de las personas, por lo que sacar el animal de la casa, aunque razonable, no resulta efectivo para resolver el problema (29.). Las medidas de evitación del polvo doméstico o de las cucarachas no han tampoco probados efectividad en el manejo del asma.

La administración subcutánea de extractos de alérgenos, previamente identificados como clínicamente relevantes, en dosis crecientes, con la intención de inducir desensibilización o tolerancia se conoce como inmunoterapia. La inmunoterapia del asma puede inducir una mejoría en los síntomas y reducir la dosis de medicamentos necesarios (30). En contra del empleo de esta técnica se encuentra que, cuando se utilizan realmente antígenos relevantes para el paciente existen riesgos de producir reacciones anafilácticas severas, eventualmente mortales, mientras que si se utilizan antígenos generales la eficacia es discutible. Existen evidencias de que modestos resultados similares pueden lograrse con la administración sublingual de los alérgenos (31). Los riesgos implícitos, su costo y la necesaria duración del tratamiento deben ser analizados a la luz de los beneficios ofrecidos por los corticoides inhalados, que logran el control de la enfermedad en la gran mayoría de los casos, de tal modo que las opiniones suelen estar divididas entre quienes lo recomiendan, que generalmente son quienes lo realizan, y quienes no lo consideran una opción recomendable.

*Volviendo a nuestra paciente, si no se contactó con nosotros fuera de programa y al reevaluarla en 15 días su condición ha mejorado notablemente, duerme sin dificultad y no tiene tampoco síntomas de asma durante el día, podemos mantener el nivel actual de tratamiento y reevaluarla en 2 meses. Si la situación se mantiene totalmente controlada, dado que iniciamos con una dosis más alta de la recomendada para controlar rápidamente los síntomas, podemos reducir levemente la dosis cada 2 meses hasta alcanzar el nivel de dosis bajas de IC + formoterol y dejarla con esa dosis*

*fija y la posibilidad de utilizar más aplicaciones del mismo dispositivo si presenta síntomas. Si en ese nivel (nivel 3) se mantiene bien controlada, entonces si esperar un año para plantearse el descenso a nivel 2, utilizando sólo IC.*

### SEVERIDAD DEL ASMA

La severidad del asma no guarda relación con los síntomas ni la función pulmonar en la evaluación inicial, por lo que no puede establecerse al ver al paciente por primera vez y se debe esperar para ello varios meses.

Que tan severa es el asma que tiene un paciente es una pregunta que sólo puede responderse luego que este ha recibido un largo período de tratamiento controlador, se ha ajustado sus dosis al mínimo posible y el paciente se mantiene controlado en forma estable con ese nivel de dosis. En ese momento, en función del nivel de tratamiento que necesita para mantenerse controlado se juzga la severidad.

Cuando el paciente se encuentra en el nivel 1 o 2, es decir que solo requiere corticoides inhalados o antagonistas de los leucotrienos como controlador su **asma es leve**.

Cuando para mantener el control es preciso el empleo de un tratamiento de nivel 3, tal como dosis bajas de IC + LABA, el **asma es moderada**.

Cuando el asma no ha podido ser controlada pese al tratamiento, o cuando para mantener el control se requiere el empleo de tratamientos de nivel 4 o 5, tal como dosis altas de IC + LABA o anti IgE, el **asma es severa**.

El significado de los términos debe ser definido con precisión, ya que los pacientes pueden creer que su asma es severa por la frecuencia de los síntomas o por su intensidad, lo cual no significa que no pueda ser fácilmente controlada con escasa medicación y ser por lo tanto leve.

El grado de severidad no debe entenderse como una característica inmutable del paciente, ya que es posible que a través del tiempo el nivel se modifique, en un sentido o en el otro.

*Nuestra paciente, que se mantiene controlada durante un año con dosis bajas de IC + formoterol, puede calificarse como un asma de severidad moderada.*

*El hecho que mantenga su control sin dificultad y las conocidas dificultades para evitar la presencia del antígeno, permiten no ser estricto con el gato y aceptar que si quiere lo mantenga.*

*Asimismo no hay motivo para intentar desensibilizarla con vacunas.*

*Sí, es en cambio, una indicación que reciba la vacuna anti-influenza para cada temporada invernal.*

## **LAS CRISIS DE ASMA**

El aumento de los síntomas más allá de las usuales variaciones diarias constituye una crisis. Obviamente el primero en detectarla será el paciente y es él quien debe estar preparado para manejarla. Salvo algunos individuos que presentan crisis bruscas, en la mayoría de los casos existe un deterioro gradual durante algunos días, que desemboca en la crisis.

Si el paciente está siendo tratado con IC + SABA como rescate, deberá no sólo utilizar el SABA sino también aumentar la dosis de IC al doble o cuádruple de su basal.

Si recibe IC + LABA y le hemos indicado una asociación con formoterol con la indicación que aumente la dosis cuando lo necesite, ya estará aumentando ambos componentes, y sólo es necesario indicarle que no exceda los 72 mg de formoterol al día, que representa un aumento de ocho veces para los pacientes en nivel 2 y de 4 veces en los de nivel 3 o 4.

Si recibe asociaciones con otro LABA deberá agregar SABA y aumentar la dosis del IC de la asociación empleando otro dispositivo que lo tenga puro.

En ambos casos la instrucción también debe incluir la recomendación que, de no lograrse la mejoría en 2 ó 3 días debe iniciar meprednisona oral 40 mg y contactar a su médico.

Cuando el médico asiste una crisis de asma debe sopesar cuanto tratamiento inhalado está recibiendo, cuanto representa con respecto al usual, que duración lleva la crisis y el incremento del tratamiento y si existen signos físicos que sugieran severidad, tal como el hablar entrecortado, la taquipnea ( $fr >30$ ), la taquicardia ( $fc >120$ ) o la imposibilidad de recostarse. Si es posible, debe investigarse la saturación percutánea de oxígeno que convalida la severidad si es baja ( $SpO_2 \leq 92\%$ ) y la obstrucción al flujo aéreo con el FEV1 o eventualmente el flujo pico que señalan la severidad cuando son bajos (menos del 60% del basal o del teórico). En cualquiera de estos casos el médico debe hacer 3 cosas:

1. Garantizar la oxigenación administrando oxígeno (por ejemplo bigotera con un flujo de 5 o 6 L/min)
2. Promover la broncodilatación con dosis máximas de SABA inhalados (por ejemplo salbutamol 4 a 10 puff cada 20 minutos, empleando un espaciador o bien nebulizarlo en forma permanente con solución al 0,5% de salbutamol, durante la primer hora)

3. Iniciar corticoides sistémicos (por ejemplo meprednisona oral 1 mg/Kg peso teórico o hidrocortisona IV 100 mg c/8 hs, según considere más adecuado)

Si el paciente no responde a las medidas iniciales en las primeras horas o bien si presenta trastornos de conciencia, no puede casi hablar, está cianótico o con SpO<sub>2</sub> menor a 90 debe ser trasladado de inmediato a un área de cuidados críticos.

### ASMA EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen situaciones que condicionan la aparición del asma o modifican el tratamiento recomendable, por lo que conviene presentarlas por separado.

EL **ASMA EN LA INFANCIA** tiene características de manejo especiales, que hacen no sólo a la medicación a emplear sino al manejo global del niño y de sus padres, por lo que queda fuera del alcance de esta revisión y confiada a los pediatras y neumonólogos infantiles.

EL **ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO** (32)(33)(34)abarca un amplio espectro de condiciones que incluyen el **asma laboral**, producida por un agente presente en el ambiente del trabajo que resulta **irritante**, de lo cual es un buen ejemplo los productos de limpieza con lavandina, sobretudo si se los mezcla con detergentes amoniacales, lo cual genera cloramina, un compuesto gaseoso altamente irritante. En este tipo de mecanismo la enfermedad comienza inmediatamente después de la exposición, durante la cual hay también irritación de conjuntivas y vías respiratorias superiores, sin un período de latencia.

El otro tipo de asma laboral es producida por la presencia de un agente al cual el paciente adquiere **hipersensibilidad**. La mayoría de estos agentes actúan a través de un mecanismo mediado por IgE, que requiere un tiempo de latencia desde el inicio de la exposición hasta las primeras manifestaciones de la enfermedad. La lista de agentes conocidos que pueden inducir hipersensibilidad crece día a día, encabezados por los isocianatos, el latex, los efluvios de soldaduras, la harina y polvo de granos, productos animales, aldehídos y polvo de maderas.

Otra condición que debe incluirse en el asma relacionada con el trabajo es el **asma agravada por el trabajo**, en la cual factores del trabajo agravan la evolución de un asma previamente presente, como podría ser trabajar en ambientes con polvo o humo.

El 10 a 15 % de los casos de asma que comienzan en la vida adulta son de origen laboral y hasta en la cuarta parte de los pacientes con asma, es agravada por el medio laboral. Por este motivo debe siempre pesquisarse las condiciones de trabajo y, si existe exposición a alguno de los agentes investigar la situación especialmente, preferentemente con la consulta a un especializado.



La relación entre el trabajo y el asma puede sospecharse indagando qué sucede con los síntomas durante las vacaciones o en períodos sin trabajar, preguntando si existe un patrón semanal de los síntomas que se minimicen o desaparezcan el domingo para incrementarse gradualmente de lunes a viernes o si existe un ritmo diario de llegar bien al trabajo y empeorar por la tarde o noche.

El manejo de estas situaciones agrega a lo estrictamente médico numerosos aspectos laborales, económicos, sociales, legales, etc. En términos generales debe considerarse que:

1. Continuar la exposición al agente causal suele asociarse con la progresión y agravamiento del asma.
2. Evitar la exposición produce la remisión del asma en menos de la tercera parte de los casos y suele tener profundo impacto económico y en la calidad de vida.
3. Reducir la exposición (por ejemplo siendo reubicado en el trabajo) es efectivo, pero menos que la evitación completa.
4. Los equipos de protección individual no son eficaces.
5. No está probado que el tratamiento del asma evite la progresión de la enfermedad cuando continua la exposición al agente hipersensibilizante.

**EL EMBARAZO EN LAS PACIENTES CON ASMA** suele modificar la enfermedad y es tradicional afirmar que en un tercio de los casos la mejora, en otro la empeora y en el restante no la modifica. El empeoramiento suele estar asociado a condiciones como el reflujo gastroesofágico, a los cambios hormonales o mecánicos implícitos en el embarazo o, lo que es peor, a la suspensión de la medicación por temores infundados de la madre o el médico (35).

El asma no controlada representa un factor de riesgo tanto para el hijo como para la madre y este riesgo es muy superior al que puede representar el adecuado tratamiento. Tanto los corticoides inhalados como los beta-adrenérgicos y el montelukast son muy seguros durante el embarazo y el tratamiento debe mantenerse sin temor durante el mismo (15).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Lai CKW, Beasley R, Crane J et al.**  
Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).  
*Thorax* 2009; 64: 476-83.
2. **Masoli M, Fabian D, Hot S et al.**  
The Global Burden of Asthma: Executive Summary of Dissemination Committee Report.  
*Allergy* 2004; 59: 469-78.
3. **Global Initiative for Asthma.**  
Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Online Appendix.  
Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
4. **Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al.**  
Genetics of asthma and hay fever in Australian twins.  
*Am Rev Respir Dis.* 1990; 142:1351-58
5. **Moffatt M, Gut I, Demenais F, et al.**  
A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma.  
*N Engl J Med* 2010; 363:1211- 21.
6. **Boulet LP.**  
Asthma and obesity.  
*Clin Exp Allergy* 2013; 43: 8-21
7. **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
8. **Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B et al.**  
Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life.  
*Thorax.* 2010; 65: 1045-52.
9. **Brooks C, Pearce N and Douwes J.**  
The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update.  
*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:70-7.

10. **Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA et al.**  
Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood.  
*N Engl J Med.* 2000; 343: 538-43.
11. **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.
12. **Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC et al.**  
Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section.  
*Thorax.* 2009; 64: 107-13.
13. **Sears MR, Greene JM, Willan AR et al.**  
A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
14. **Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S et al.**  
Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy.  
*J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 307-14.
15. **Global Initiative for Asthma.**  
Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014.  
Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
16. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al.**  
Standardisation of spirometry.  
*Eur Respir J.* 2005; 26(2):319-38.
17. **Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI et al.**  
Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter.  
*Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(Suppl 3): S1-148.
18. **Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al.**  
Development and validation of a questionnaire to measure asthma control.  
*Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
19. **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.
20. **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.

21. **Rabe KF, Atienza T, Magyar P et al.**  
Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study.  
*Lancet* 2006; 368: 744-53.
22. **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.
23. **Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A et al.**  
Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4 Pt 1):1187-94.
24. **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.
25. **Cates CJ, Lasserson TJ**  
Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD007313.
26. **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.
27. **Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ.**  
Medications as asthma triggers.  
*Immunol Allergy Clin North Am.* 2005; 25: 169-90.
28. **Gøtzsche PC, Johansen HK.**  
House dust mite control measures for asthma.  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 2. Art. No.: CD001187.
29. **Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N et al.**  
Animal danders.  
*Immunol Allergy Clin North Am.* 2003; 23: 469-81.

30. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.**  
Injection allergen immunotherapy for asthma.  
*Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue 8: CD001186.*
31. **Lin SY, Erekosima N, Kim JM et al.**  
Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review.  
*JAMA. 2013; 309: 1278-88.*
32. **Vandenplas O, Dressel H, Nowak D et al.**  
What is the optimal management option for occupational asthma?  
*Eur Respir Rev 2012; 21: 97-104.*
33. **Baur X, Brøvig Aasen T, Sherwood Burge P et al.**  
The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective.  
*Eur Respir Rev 2012; 21: 125-39.*
34. **Barbara Legiest and Benoit Nemery.**  
Management of work-related asthma: guidelines and Challenges.  
*Eur Respir Rev 2012; 21: 79-81.*
35. **Gluck JC, Gluck PA.**  
The effect of pregnancy on the course of asthma.  
*Immunol Allergy Clin North Am. 2006; 26: 63-80.*

**NOTAS**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**NOTAS**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**NOTAS**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

