

guía **ALERTA**

América
Latina y
España:

Recomendaciones para la prevención y el
Tratamiento de la exacerbación
Asmática





guía **ALERTA**

América
Latina y
España:

Recomendaciones para la prevención y el
Tratamiento de la exacerbación
Asmática

Edita:



©2008 de los autores
©2008 de esta edición EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 185-187 / 08021 Barcelona
Segre, 29 / 28002 Madrid

ISBN:

Depósito legal: B
Impresión:
Impreso en España – *Printed in Spain*

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

www.edicionesmayo.es

Declaración de conflicto de intereses

Los autores de la presente obra declaran haber recibido en los cinco últimos años honorarios por su participación en reuniones, congresos o trabajos de investigación organizados por las siguientes industrias farmacéuticas: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Laboratorios Dr. Esteve, GlaxoSmithKline, MSD y Novartis.

Índice de autores

ALAT (Asociación Latinoamericana del Tórax)

Gustavo J. Rodrigo

Departamento de Emergencia. Hospital Central de las FF. AA. Montevideo.
Facultad de Medicina del CLAEH. Punta del Este. Maldonado (Uruguay).
Director del Departamento de Asma de ALAT.
Correo electrónico: gurodrig@adinet.com.uy

José A. Castro-Rodríguez

Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago (Chile).
Correo electrónico: jacastro17@hotmail.com

Luis J. Nannini

Sección de Neumonología. Hospital «G. Baigorria».
Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe (Argentina).
Correo electrónico: nanninij@cimero.org.ar

Hugo Neffen

Unidad de Medicina Respiratoria. Hospital de Niños «O. Alassia». Santa Fe (Argentina).
Correo electrónico: hugoneffen@arnet.com.ar

Jorge Salas

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México D.F. (México).
Vicedirector del Departamento de Asma de la ALAT.
Correo electrónico: jsalas@iner.gob.mx

SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)

Vicente Plaza Moral

Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universitat Autònoma de Barcelona (España).
Coordinador del Área de Asma de la SEPAR.
Correo electrónico: vplaza@santpau.es

Santiago Bardagi Forns

Unidad de Neumología. Hospital de Mataró. Barcelona (España).
Correo electrónico: sbardagi@cscdm.cat

Alfredo de Diego Damiá

Servicio de Neumología. Hospital Universitario «La Fe». Valencia (España).
Correo electrónico: dediego_alf@gva.es

Santos Liñán Cortés

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona (España).
Correo electrónico: 5115slc@comb.es

Carlos Melero Moreno

Servicio de Neumología. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid (España).
Correo electrónico: cmelerom.hdoc@salud.madrid.org

Abreviaturas

ACD: asma de control difícil.
ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos.
bid: dos veces al día.
ECG: electrocardiograma.
FEM: flujo espiratorio máximo.
FE_{No}: óxido nítrico en aire espirado.
FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
GCC: glucocorticoides.
HRB: hiperrespuesta bronquial.
ICS: glucocorticoide inhalado.
IDM: inhalador de dosis medida.
i.m.: vía intramuscular.
INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación.
i.v.: vía intravenosa.
LABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada.
NEB: vía nebulizada.
NNT: número necesario de pacientes a tratar.
PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.
PaO₂: presión arterial de oxígeno.
PC₂₀: fosfatidilcolina.
prn: siempre que se precise.
qid: cuatro veces al día.
SABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta.
SaO₂: saturación arterial de oxihemoglobina.
s.c.: vía subcutánea.
UCI: unidad de cuidados intensivos.
VNI: ventilación mecánica no invasiva.
v.o.: vía oral.

Sumario

Introducción	1
Clasificación de la evidencia	2
1. Términos y definición de exacerbación	3
2. Epidemiología	5
3. Prevención de la exacerbación	6
3.1. Control del asma	
3.2. Tratamiento farmacológico	
3.3. Educación	
4. Diagnóstico y evaluación de la gravedad de la exacerbación	16
4.1. Valoración inicial (evaluación estática)	
4.2. Respuesta al tratamiento (evaluación dinámica)	
5. Tratamiento de la exacerbación	21
5.1. Exacerbación leve	
5.2. Exacerbación grave-moderada	
6. Exacerbación asmática en pediatría	30
6.1. Exacerbación asmática del lactante	
6.2. Exacerbación asmática del niño	
ALERTA: las cinco recomendaciones básicas	41
Bibliografía	42

Introducción

El asma es una enfermedad crónica de amplia prevalencia mundial. A pesar de la eficacia y seguridad del tratamiento actual, la mayoría de los enfermos están insuficientemente controlados. Aunque algunos estudios sugieren un descenso de su morbimortalidad, todavía muchos pacientes padecen exacerbaciones de tal magnitud que pueden poner en riesgo su vida y requieren una inmediata atención en los servicios de urgencias.

Dentro de la fructífera colaboración entre las áreas o secciones de asma de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y la ALAT (Asociación Latinoamericana del Tórax), destaca el Proyecto EAGLE, acrónimo en español de «Estudio del Asma Grave en Latinoamérica y España»¹. Este estudio se planteó, entre otros objetivos, determinar las características clínicas de más de 3.000 pacientes que padecieron una exacerbación asmática grave, así como las relacionadas con la calidad de la asistencia médica ofrecida por los 19 centros hospitalarios participantes de Latinoamérica y España durante un periodo de 10 años. El estudio puso de manifiesto importantes carencias asistenciales, como el escaso uso de la medición objetiva de la gravedad de la exacerbación y, en consecuencia, el insuficiente establecimiento de un tratamiento ajustado a ella. Esto fue verdad tanto en España como en Latinoamérica y, lo que es peor, no se pudo verificar ninguna mejoría durante el periodo de estudio.

Otro aspecto motivador del desarrollo de este consenso ha sido comprobar que las guías internacionales sobre asma, aunque desarrolladas con metodologías más o menos rigurosas, presentan importantes carencias o incongruencias que pueden comprometer la validez de sus recomendaciones sobre tratamiento del paciente con una exacerbación asmática².

Por lo tanto, pese a los incuestionables avances terapéuticos actuales sobre la enfermedad, todavía quedan aspectos subsidiarios de mejora. Entre éstos, la adecuada asistencia de los pacientes con una exacerbación asmática. Así pues, esta guía va dirigida a todos los profesionales de la salud de ambos lados del Atlántico que se enfrentan diariamente con el desafío que implica el adecuado manejo terapéutico de estos episodios. Confiamos que el presente documento, la *Guía ALERTA (América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática)*, consensuada por expertos pertenecientes a la ALAT y a la SEPAR, sirva para paliar las carencias asistenciales de nuestros respectivos ámbitos geográficos.

Finalmente, agradecemos el esfuerzo de todas aquellas personas que han colaborado en su realización, y a AstraZeneca (España) por el patrocinio del proyecto.

Clasificación de la evidencia

La evidencia que aparece referenciada a lo largo de la guía fue categorizada en cuatro niveles (A, B, C y D) según la calidad metodológica de los estudios involucrados. La tabla 1 expone el sistema de clasificación utilizado. A su vez, en los casos en que se establecieron recomendaciones, la intensidad de éstas estuvo relacionada con la categoría de la evidencia.

Tabla 1.

Categoría de la evidencia	Grados de recomendación	
A	+++	RS con o sin MA y EAC. Evidencia abundante. La evidencia proviene de estudios bien diseñados con un patrón consistente de hallazgos. Requiere un número sustancial de estudios que involucren una gran cantidad de pacientes
B	++	RS con o sin MA y EAC. Evidencia limitada. La evidencia proviene de estudios con un limitado número de pacientes, o de análisis de subgrupos o <i>post hoc</i> , o de MA de EAC, o de estudios con resultados inconsistentes
C	+	ENA u observacionales. La evidencia proviene de estudios no aleatorizados o no controlados, u observacionales
D		Consenso de opiniones. Se basa en la experiencia clínica o el conocimiento que no puede incluirse en la categoría C

Modificada de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2007.

EAC: estudios aleatorizados y controlados; ENA: estudios no aleatorizados; MA: metaanálisis; RS: revisiones sistemáticas.

1. Términos y definición de exacerbación

Las exacerbaciones del asma (ataques o crisis de asma o asma aguda) son episodios caracterizados por un aumento progresivo de la dificultad para respirar, sensación de falta de aire, sibilancias, tos y opresión torácica, o una combinación de estos síntomas. A ello se le agrega una disminución en el flujo de aire espirado que puede ser documentada y cuantificada a través de la medida de la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁] o flujo espiratorio máximo [FEM])³. La gravedad de las crisis puede oscilar desde episodios leves que pasan casi desapercibidos para el paciente hasta otros de extrema gravedad que pueden poner en riesgo su vida (condición denominada «asma casi fatal o de riesgo vital») o incluso, en ocasiones, causar su fallecimiento («asma fatal»).

Si bien la medida de la función pulmonar constituye el indicador más confiable de la limitación al flujo aéreo, la evaluación de los síntomas puede ser un detector más sensible del comienzo de una exacerbación debido a que el incremento de dichos síntomas, por lo general, precede al deterioro espirométrico^{4,5} (**evidencia B**). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una proporción nada despreciable de asmáticos pueden presentar una disminución en la percepción de la obstrucción de la vía aérea, lo que puede conducir a que estos pacientes sufran una reducción significativa de la función pulmonar sin un cambio de los síntomas⁶. Esta situación afecta especialmente a los pacientes con antecedentes de asma casi fatal y también es más probable en el sexo masculino⁷ (**evidencia B**).

El término «estado de mal asmático» (*status asmaticus*), actualmente menos utilizado, hace referencia a una crisis de extrema gravedad y de duración prolongada. Por otro lado, la denominación de «asma casi fatal» (o de riesgo vital) engloba aquellas crisis definidas por la presencia de eventos tales como parada cardiorrespiratoria, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, y requerimiento de ingreso a una unidad de cuidados intensivos, así como la presencia de hipercapnia superior a 50 mmHg y/o acidemia con pH inferior a 7,3^{8,9}. Por su parte, la denominada «asma aguda epidémica», definida como la ocurrencia simultánea –en el espacio y en el tiempo– de un número anormalmente elevado de pacientes con crisis asmática, ha sido comunicada en al menos una docena de lugares distintos en todo el mundo¹⁰.

En términos de evolución temporal, existen dos escenarios patogénicos diferentes en la progresión de la exacerbación asmática. Cuando el factor predominante es la inflamación de la vía aérea, los pacientes presentan un deterioro clínico y funcional lentamente progresivo (medido en horas,

días e incluso semanas) denominado «crisis asmática tipo 1 o de evolución lenta». La prevalencia de este tipo de crisis se sitúa en el 80-90% de las producidas en adultos que consultan en urgencias. El factor desencadenante más frecuente lo constituyen las infecciones respiratorias altas, y estos pacientes presentan una respuesta terapéutica lenta y más dificultosa. En el segundo escenario, el broncospasmo constituye el mecanismo predominante y los pacientes se diagnostican de «crisis asmática tipo 2 o de evolución rápida» (también denominada asma asfíctica o hiperaguda), caracterizada por una evolución menor a las 3-6 horas (raras veces a los pocos minutos) tras el comienzo de los síntomas. Los alérgenos respiratorios, el ejercicio y el estrés psicosocial constituyen los desencadenantes habituales. A pesar de la mayor gravedad inicial, estos pacientes muestran una respuesta más rápida al tratamiento y precisan menos frecuentemente su ingreso en un hospital^{9,11,12} **(evidencia B)**.

Resumen

1. La «exacerbación asmática» se define como una agudización de la enfermedad caracterizada por un aumento progresivo en la dificultad para respirar, sensación de falta de aire, sibilancias, tos y opresión torácica —o una combinación de todos estos síntomas—, y está ocasionada por una obstrucción intensa del flujo aéreo.
2. La intensidad de las crisis puede oscilar desde episodios leves hasta otros de extrema gravedad que pueden poner en riesgo la vida del paciente.
3. De acuerdo con el tiempo de evolución, las crisis asmáticas se pueden diferenciar en tipo 1 o de evolución lenta, y tipo 2 o de evolución rápida o hiperagudas.

2. Epidemiología

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas que cursa con episodios recurrentes de exacerbación, en ocasiones muy graves. Si bien el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad tiene como primer objetivo prevenir las exacerbaciones, éstas no son infrecuentes y, de hecho, representan una de las causas más habituales de consulta en los servicios de urgencias (del 1 al 12% de todas las consultas); de ellas, entre el 20 y el 30% requieren hospitalización¹³⁻¹⁵. En los Estados Unidos, se estima que los servicios de urgencias atienden cada año aproximadamente dos millones de episodios de agudización asmática¹⁶. En consecuencia, la carga económica que ello ocasiona es muy elevada y representa, por lo menos, un 50% del coste total de la asistencia a la enfermedad¹⁷⁻¹⁹.

Diversos estudios recientes muestran un significativo descenso de las tasas de mortalidad por asma en los últimos años²⁰. Sin embargo, hasta un 36% de la población asmática puede experimentar anualmente exacerbaciones de diferente intensidad, incluidos los pacientes con un asma persistente leve²¹. El riesgo para padecerlas se relaciona con el nivel de gravedad clínica y funcional, el nivel de inflamación eosinofílica basal del asma, la existencia de un tratamiento preventivo antiinflamatorio insuficiente, y un mal cumplimiento por parte del paciente con el tratamiento prescrito **(evidencia B)**^{8,22-27}. Las mujeres, en comparación con los hombres, tienen el doble de riesgo de ingresar en un hospital por una exacerbación asmática²⁸, y en aquellas que padecen un asma mal controlada, la probabilidad de presentar una crisis de asma de riesgo vital o fatal es mayor en el primer día de la menstruación²⁹. Los posibles desencadenantes son múltiples, y entre ellos destacan las infecciones víricas del tracto respiratorio superior (particularmente los rinovirus)³⁰, los aeroalérgenos (pólenes y esporas de hongos)³¹ y los cambios climáticos³² **(evidencia B)**. Existe una significativa mayor proporción de exacerbaciones en las estaciones frías del año (otoño e invierno)^{1,33}.

Resumen

1. La exacerbación asmática es muy frecuente y conlleva una elevada carga social y económica.
2. El riesgo para padecerla se relaciona con los niveles de gravedad clínica, funcional respiratoria y de la inflamación bronquial, y también con un tratamiento preventivo antiinflamatorio insuficiente y un mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente **(evidencia B)**.
3. Los desencadenantes más frecuentes son las infecciones víricas (rinovirus), los aeroalérgenos (pólenes y esporas de hongos) y los cambios climáticos **(evidencia B)**.

3. Prevención de la exacerbación

3.1. Control del asma

Se entiende por «control del asma» el balance final resultante de la respuesta de la enfermedad a la terapia iniciada. Determina, por tanto, el grado de éxito terapéutico en tener a la enfermedad, si no curada, por lo menos sujeta o controlada. El término «control» se aplica al grado de sometimiento de las manifestaciones de la enfermedad asmática, aunque idealmente debería completarse con mediciones de los marcadores de la inflamación y de la función pulmonar. Se ha propuesto una clasificación basada en las características que deben cumplir el asma controlada, la parcialmente controlada y la incontrolada (tabla 3.1). El asma incontrolada sería aquella en la que, a pesar de una estrategia terapéutica adecuada al nivel de gravedad, las manifestaciones clínicas no se ajustan a los criterios definidos como control de la enfermedad. Finalmente, se entiende por «gravedad» la intensidad con la que cursa la enfermedad antes de su adecuado tratamiento y que se manifiesta por la cantidad y frecuencia de síntomas respiratorios, el nivel de obstrucción de los flujos espiratorios y la frecuencia de utilización de la medicación de alivio.

Tabla 3.1. Niveles de control de la enfermedad asmática

Características	Controlada	Parcialmente controlada (algún signo presente en cualquier semana)	Incontrolada
Síntomas diarios	Ninguno (dos o menos por semana)	Más de dos por semana	Tres o más signos de asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
Limitación de las actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Alguno	
Necesidad de tratamiento de rescate	Ninguna (dos o menos por semana)	Más de dos por semana	
Función pulmonar (PEF o FEV ₁)	Normal	<80% del predicho, o mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más por año	Una en cualquier semana

Modificada de: Global Strategy of Asthma Management and Prevention, 2006.

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; PEF: *peak expiratory flow* (pico de flujo espiratorio).

Los métodos que cuantifican el grado de control se agrupan en métodos de obtención de datos clínicos, mediciones de la función pulmonar, marcadores de la inflamación, o una combinación de ellos.

3.1.1. Datos clínicos (cuestionarios estandarizados de síntomas)

Son de carácter compuesto (varios ítems o reactivos), lo que incrementa la validez en comparación con las diferentes medidas aisladas³⁴. Incluyen:

- ACQ³⁵ (cuestionario para medir el control del asma). Consta de siete ítems, de los cuales cinco hacen referencia a los síntomas en el curso de la última semana, uno valora la utilización de la medicación de rescate y el último evalúa la función pulmonar (FEV₁). Existe una adaptación al español (<http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>) y versiones simplificadas que aportan información de grado similar³⁶ (**evidencia B**).
- Recientemente se ha publicado el ACT (test de control del asma)³⁷. Está integrado por cinco preguntas relativas a las cuatro últimas semanas que indagan sobre la frecuencia de síntomas, la repercusión de la enfermedad sobre las actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar, la utilización de la medicación de alivio y la percepción subjetiva de control por parte del paciente. Cada pregunta puede obtener una puntuación del 1 al 5. Una puntuación inferior a 20 indica mal control, entre 20 y 24 delimita el buen control, y 25 puntos demuestran un control máximo. Es fácil de realizar, tiene una buena correlación con el ACQ y detecta cambios evolutivos que son aceptables para el paciente y su médico^{37,38} (**evidencia B**). Recientemente ha sido validado al español³⁹ (está disponible en http://www.asthmacontrol.com/index_es). Una evaluación posterior de la versión en español sugiere que el test presenta una estructura unidimensional y debería utilizarse junto con una medida objetiva de la función pulmonar⁴⁰.
- El cuestionario PCAQ⁴¹ (test de percepción del control del asma) se ha comportado como una medida predictora en la utilización de recursos⁴² (**evidencia C**). En la misma línea, y empleando el ACT como medida de control y percepción del test, se han obtenido datos que indican una disminución de las puntuaciones de percepción y control entre los pacientes con un rango de edades entre los 41 y los 50 años, sin que exista ninguna asociación entre las características personales y la estrategia terapéutica empleada⁴³ (**evidencia C**). Por el momento, no existe una versión en español de este cuestionario.

3.1.2. Función pulmonar

Las mediciones de la función pulmonar (FEV_1 , FEM e hiperrespuesta bronquial inespecífica) no presentan una buena correlación con los síntomas ni con las determinaciones de otras variables sobre el control⁴⁴ (**evidencia B**). Sin embargo, pueden ayudar –al compararse con datos previos del paciente⁴⁵ (**evidencia B**)–, y su variabilidad puede proporcionar datos relevantes sobre cómo se alcanza el control o sobre su estabilidad. La realización de espirometrías seriadas o la monitorización domiciliaria del FEM son particularmente útiles en enfermos con una baja percepción de sus síntomas⁴⁶ (**evidencia C**). Los pacientes tratados con estrategias terapéuticas ajustadas a las variaciones de la PC_{20} complementadas con síntomas tienen un control más estable que los tratados con estrategias convencionales⁴⁷ (**evidencia B**).

3.1.3. Marcadores de la inflamación

- La cantidad de eosinófilos en el esputo inducido ha demostrado su eficacia en la valoración del control⁴⁸ (**evidencia B**); la utilización de este marcador logra reducciones significativas de la eosinofilia en esputo y un menor número de exacerbaciones graves e ingresos hospitalarios en comparación con otras estrategias⁴⁹ (**evidencia B**).
- El óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) ha demostrado su utilidad en el ajuste del tratamiento esteroideo⁵⁰⁻⁵³ (**evidencia B**), en la predicción de los cambios del control⁵⁴ (**evidencia C**), en la valoración de la intensidad y el control⁵⁵, y en la predicción de las exacerbaciones⁵⁶, conjuntamente con el FEV_1 . La medición aislada de FE_{NO} bronquial y alveolar proporciona un mayor poder de discriminación entre un buen y un pobre control⁵⁷ (**evidencia C**). Tanto la determinación del FE_{NO} como el recuento de eosinófilos en el esputo inducido son superiores a las aproximaciones tradicionales en la valoración del control, si bien la determinación del FE_{NO} resulta más fácil de realizar⁵⁸.
- Análisis del condensado exhalado⁵⁹. Todavía están por determinar su eficacia y su aplicabilidad reales fuera del ámbito de la investigación.

3.1.4. Métodos combinados

Es posible emplear una combinación de varios de los métodos anteriormente descritos. Así, se ha propuesto un sistema de puntuación combinado que utilizaría la medición de tres variables⁶⁰: clínicas (preguntas sobre frecuencia de síntomas), de función pulmonar (FEV_1 o FEM) y de inflamación (recuento de eosinófilos en esputo).

Resumen

1. Se entiende por «control del asma» el balance final resultante de la respuesta de la enfermedad al tratamiento.
2. El grado de control se puede determinar mediante cuestionarios validados y estandarizados de síntomas asmáticos, variaciones de la función pulmonar (FEV_1 y FEM) y marcadores de inflamación incruentos (eosinofilia en esputo y FE_{NO}). Su determinación ayuda a diferenciar entre asma bien controlada, parcialmente controlada o mal controlada (**evidencias B y C**).
3. La aplicación de cuestionarios validados (ACQ y ACT) proporciona puntuaciones sobre el control que permiten detectar cambios evolutivos en éste (**evidencias B y C**).

3.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento de mantenimiento del asma es alcanzar el control de la enfermedad. Uno de los criterios, sin duda el más relevante, de este control es prevenir la exacerbación o crisis de asma. No obstante, aunque relacionados, los términos «asma controlada» y «prevención de la exacerbación» no son equivalentes, y los diversos tratamientos de mantenimiento utilizados no proporcionan por igual un adecuado control y una prevención eficaz de la exacerbación^{61,62}.

Los fármacos se administrarán con arreglo al nivel de control (y de gravedad) de la enfermedad, empleando para ello el menor número de medicamentos y de dosis posible para conseguir y mantener un adecuado control. En la tabla 3.2 se resumen los fármacos recomendados según el nivel de control. Dada la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, los glucocorticoides inhalados (budesonida, fluticasona, beclometasona, ciclesonida), inicialmente en dosis bajas (menos de 500 μg al día), constituyen el grupo farmacológico de elección y el primer tratamiento (nivel 2) (**evidencia A, recomendación +++**)⁶³. Si no se alcanza un control óptimo (nivel 3), la adición de agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol o formoterol) a los glucocorticoides disminuye el número de exacerbaciones, controla mejor los síntomas e incrementa la función pulmonar (**evidencia A, recomendación +++**)⁶⁴⁻⁶⁷. En este caso, es recomendable administrarlos combinados en un solo dispositivo, ya que ello puede favorecer un mayor cumplimiento por parte del paciente⁶⁸ (**evidencia B, recomendación ++**). Si persiste un control insuficiente, se incrementarán las dosis de glucocorticoides (nivel 4) de la combinación de fármacos empleada. Posteriormente (nivel 5), si no se alcanza el control, se añadirá

Tabla 3.2. Fármacos empleados en el tratamiento preventivo de la exacerbación (o de mantenimiento), según el nivel de control del asma. En todos los niveles se utilizarán agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta a demanda, según la necesidad establecida por el propio paciente

Nivel de control	Primera opción terapéutica	Alternativa
I	SABA (a demanda)	—
II	GCC (<500 $\mu\text{g}/\text{día}$)	ARLT GCC (a demanda)
III	GCC (<500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + LABA	GCC (<500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + ARLT GCC (>500 $\mu\text{g}/\text{día}$)
IV	GCC (>500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + LABA	GCC (<500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + LABA y • ARLT, o • teofilina
V	GCC (>500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + LABA, y • ARLT, o • teofilina	—
VI (ACD)	GCC (>500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + LABA + ARLT o teofilina y • glucocorticoides v.o. (en ciclos fijos, en la menor dosis posible) • omalizumab (en pacientes con asma alérgica grave mal controlada)	—

ACD: asma de control difícil; ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos, orales (montelukast, zafirlukast); GCC: glucocorticoides, inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida); LABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, inhalados (salmeterol, formoterol); SABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina); v.o.: vía oral.

rá un tercer fármaco, teofilina⁶⁹ o un antagonista de los receptores de los leucotrienos (montelukast o zafirlukast)⁷⁰ (**evidencia B, recomendación ++**). En el último nivel (asma de control difícil, nivel 6) se emplearán ciclos ajustados a la mínima dosis necesaria, a veces permanentes, de glucocorticoides orales; y en los pacientes con asma alérgica grave mal controlada se añadirá omalizumab (bloqueador de la IgE), que en algunos casos disminuye la necesidad de glucocorticoides orales y el número de exacerbaciones^{71,72} (**evidencia A, recomendación +++**). En todos los niveles se añadirán, a demanda del propio paciente, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina) como medicación de alivio (o rescate). Estudios recientes han mostrado que, en el asma leve o intermitente, la administración a demanda también de glucocorticoides inha-

lados puede proporcionar una cierta acción controladora (**evidencia B, recomendación ++**)^{73,74}.

Recientemente, la estrategia conocida como SMART (tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con un solo inhalador que combina formoterol y budesonida) ha constatado una mayor eficacia en la prevención de exacerbaciones y un mejor control de la enfermedad, con un menor consumo de esteroides, tanto inhalados como orales⁷⁵⁻⁷⁷ (**evidencia A, recomendación +++**).

El empleo y dosificación de los fármacos preventivos habituales, regulado según el grado de inflamación bronquial (establecido mediante métodos no invasivos, como el recuento de eosinófilos en esputo^{49,78} y el grado de hiperrespuesta bronquial no específica⁴⁷), también ha proporcionado una reducción significativa del número de exacerbaciones (**evidencia B, recomendación ++**). Por otro lado, la combinación de dos antiinflamatorios, un glucocorticoide inhalado y montelukast oral también se ha demostrado eficaz^{70,79} (**evidencia B, recomendación ++**). No obstante, esta estrategia, cuando se compara con estrategias de mantenimiento clásicas (por ejemplo, glucocorticoide más agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada, ambos inhalados), muestra resultados dispares^{80,81}.

Finalmente, la inmunoterapia hiposensibilizante puede conseguir una reducción en el número de exacerbaciones en pacientes bien seleccionados, con sensibilización a un solo alérgeno (de preferencia pólenes), jóvenes, con rinitis y asma no grave alérgicas y escasa respuesta al tratamiento convencional⁸² (**evidencia A, recomendación +++**).

Las recientes evidencias disponibles no avalan el uso de la vacunación antigripal (influenza)^{83,84} (**evidencia B**) y tampoco existe suficiente evidencia para recomendar la vacunación antineumocócica⁸⁵.

Resumen

1. El tratamiento de mantenimiento ajustado al nivel de control de la enfermedad es la estrategia más recomendada para prevenir las exacerbaciones (evidencia A).
2. Los glucocorticoides inhalados son el grupo terapéutico de mayor relevancia en el tratamiento preventivo. Se añadirá un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada inhalado si persiste el mal control del asma (evidencia A).
3. La estrategia SMART (formoterol y budesonida en un solo inhalador, tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento de alivio o rescate) proporciona una mayor eficacia en la prevención de las exacerbaciones (evidencia A).

3.3. Educación

Se entiende como tal la enseñanza de los conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan implicarse activamente e incrementen su nivel de cumplimiento o adherencia con el tratamiento prescrito. Con ello se pretende mejorar el grado de control de la enfermedad. Cuando éste se alcanza, se reduce el riesgo de padecer una exacerbación, en el caso de que ésta se presente, es de menor intensidad, aumenta la calidad de vida del paciente y se reducen los costes sanitarios^{66,33}. La estrategia educativa se sustenta en dos pilares fundamentales: la transmisión de la información junto con la adquisición de las habilidades necesarias por parte del paciente, y el logro de un cambio de conducta, imprescindible para trasladar lo aprendido a la práctica diaria (**evidencia A, recomendación +++**)⁸⁶⁻⁸⁸.

La concordancia educador-paciente es un elemento esencial en el programa educativo. Se entiende como tal el acuerdo que tiene en cuenta las creencias y las expectativas del enfermo, que determina dónde, cuándo y cómo se ha de tomar la medicación, y al que hay que llegar después de una negociación entre el paciente y el profesional de la salud. Supone un reconocimiento por parte de los profesionales de que el paciente tiene la capacidad suficiente para tomar decisiones (**evidencia A**)⁸⁹⁻⁹².

La educación es un proceso continuo que debe mantenerse en todas las visitas de seguimiento y en el que deben participar todos los agentes sanitarios responsables del paciente (**evidencia B**)^{93,94}. Es aconsejable que el personal de enfermería, convenientemente formado, intervenga en dicho proceso y que todos los profesionales transmitan los mismos mensajes.

Tabla 3.3.1. Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma

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

3.3.1. Contenidos y habilidades educativas en el asma

Los puntos básicos son la información y el aprendizaje de una serie de habilidades básicas por parte del paciente. Éstos se describen en la tabla 3.3.1 (**evidencia A, recomendación +++**)⁹⁵⁻⁹⁸.

3.3.2. Planes de acción para el autocontrol en el tratamiento del asma

Se trata de un conjunto de instrucciones escritas para cada paciente («plan de acción») de forma individualizada que tienen en cuenta la gravedad de su asma y el tratamiento necesario para su control; se aplicarán para el automanejo del enfermo ante el deterioro de su enfermedad. El grado de control, en el que se basará el plan de acción, puede evaluarse tanto por la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos como a través del registro domiciliario diario del FEM, dependiendo de las preferencias de los pacientes o del médico. Su principal objetivo es la detección precoz del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su pronta remisión (**evidencia B, recomendación ++**)^{45,86,93,97}.

Si bien todos los pacientes deberían poseer un plan de acción, es inexcusable en aquellos con asma persistente moderada o grave, asma variable (lábil), asma de control difícil, frecuentes visitas a urgencias y/o ingresos hospitalarios, y baja percepción de la obstrucción bronquial (disnea) o de los síntomas de agravamiento de su enfermedad (**evidencia B**)⁹⁸⁻¹⁰⁰.

El plan de acción consta de dos partes básicas^{95,101,102} (**evidencia B**), el tratamiento habitual en situación clínica estable y la actuación a emprender en caso de deterioro del asma, que se distribuyen en cuatro apartados (figura 3.3.2):

- *Cuándo debe el paciente incrementar su tratamiento*, evaluando el grado de control de su asma.
- *Cómo debe incrementar el tratamiento*, con referencia escrita de las dosis y duración en días de éste.
- *Cuándo debe pedir ayuda médica u hospitalaria*, anotando los teléfonos de contacto; y en caso de no mejorar en un número establecido máximo de días, especificar las instrucciones complementarias que deben ponerse en marcha.
- *Situación de emergencia grave* (pérdida importante del control), especificando los síntomas de alerta y las acciones que deben emprenderse. Incluye tanto el tratamiento como dónde solicitar ayuda médica. Deben figurar de forma explícita el incremento de la medicación de alivio o rescate y una pauta o ciclo corto con glucocorticoides orales.

I. TRATAMIENTO HABITUAL

1. Tomar diariamente _____

2. Antes del ejercicio, tomar _____

II. CUÁNDO DEBE INCREMENTAR SU TRATAMIENTO

1. Valoración del grado de control de su asma

¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma? No Sí

¿Su actividad o ejercicio físico, se encuentran limitados por el asma? No Sí

¿Le despierta el asma por la noche? No Sí

¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día? No Sí

Si utiliza su medidor de flujo (FEM), ¿los valores son inferiores a _____? No Sí

Si ha respondido «Sí» a tres o más de las preguntas, su asma no está bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual.

2. Cómo se incrementa el tratamiento

Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente:

_____ (escribir el aumento del nuevo tratamiento).

Mantenga este tratamiento durante _____ días (especificar el número).

3. Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital

Llame a su médico/hospital _____ (facilitar los números de teléfono) si su asma no mejora en _____ días (especificar el número).

_____ (líneas de instrucciones complementarias)

4. EMERGENCIA: pérdida grave del control de su asma

Si tiene intensos ataques de ahogo y sólo puede hablar con frases cortas.

Si tiene intensos y graves ataques de asma.

Si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora.

1. Tome de 2 a 4 pulsaciones de _____ (broncodilatador de rescate)

2. Tome _____ mg de _____ (glucocorticoide por vía oral)

3. Solicite ayuda médica: acuda a _____ ;
dirección: _____ ; llame al teléfono _____

4. Continúe usando su _____ (broncodilatador de rescate)
hasta que consiga la ayuda médica

Figura 3.3.2. Modelo de plan de acción

El plan se revisará siempre en cada visita programada o no programada y en el ingreso hospitalario y/o visita en el servicio de urgencias. Antes del alta hospitalaria, el paciente demostrará una técnica de inhalación adecuada para toda la medicación prescrita. Al alta se administrarán normas educativas breves y simples para el paciente y su familia (**evidencia**

C, recomendación +)^{103,104} y se remitirá al enfermo a su médico habitual (antes de las cuatro semanas tras la exacerbación) (**evidencia B, recomendación ++)**^{93,102}.

Resumen

1. Los programas educativos estructurados e individualizados que incorporan planes de acción para el autocontrol aminoran el incumplimiento terapéutico (evidencia A), una de las causas más frecuentes de mal control y de exacerbación.
2. Los planes de acción deben administrar información escrita acerca de cómo y cuándo modificar la medicación, y sobre cómo obtener ayuda médica si el asma se agrava. Hay que hacer constar siempre el nivel de actuación y una pauta corta autoadministrada de glucocorticoides orales si es necesario (evidencia A).
3. La valoración de los síntomas o de la medida del FEM sirven por igual para establecer los niveles de actuación (evidencia A).
4. El plan de acción es indispensable en pacientes con asma persistente moderada o grave o con asma de control difícil, en hiperfrecuentadores hospitalarios, en asmáticos con riesgo vital y en aquellos que perciben mal los síntomas de agravamiento (evidencia B).
5. El plan de acción establecido se revisará siempre en cada visita o ingreso hospitalario.

4. Diagnóstico y evaluación de la gravedad de la exacerbación

Tiene como objetivo adaptar de forma individual la pauta terapéutica e identificar a los pacientes con mayor riesgo³. Este proceso requiere el análisis de diferentes medidas de valor desigual (tabla 4). El reconocimiento inadecuado o la ausencia de medidas objetivas son algunas de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico¹⁰⁵ (**evidencia B**). La valoración de la crisis debe realizarse en dos momentos: al inicio (*evaluación estática*) y tras el tratamiento (*evaluación dinámica*).

4.1. Valoración inicial (evaluación estática)

Incluye los siguientes aspectos:

- Identificación de los pacientes con riesgo vital y del tipo de exacerbación.
- Identificación de los signos y síntomas de compromiso vital.
- Medición objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo y su repercusión en el intercambio gaseoso.
- Descartar la presencia de complicaciones.

La secuencia cronológica de los puntos mencionados variará en función de la situación vital del paciente, pero siempre que sea posible deberá realizarse en el orden antes mencionado. Una historia clínica breve y dirigida permite orientar con elevada probabilidad la naturaleza asmática de la disnea, así como determinar la duración de la crisis y recoger el tratamiento previo. La distinción de la crisis en función de su evolución –es decir, de aparición rápida si es de menos de tres horas, o de evolución lenta en caso contrario– implica consideraciones predictivas que se expresarán con una peor respuesta terapéutica en el último supuesto y con una mayor necesidad de intubación en el primer caso^{9,12} (**evidencia B**). Deberá asimismo indagarse la presencia de factores de riesgo de asma fatal (tabla 4.1)^{7,8,97,106-110} aunque teniendo en cuenta que, si bien la presencia de dichos factores incrementa el riesgo, su ausencia no implica que el riesgo sea inexistente.

La alteración del sensorio o de la conciencia, la bradicardia, la hipotensión, la cianosis, el tórax «silente» o la excitación psicomotriz constituyen signos que, aunque tardíos, indican riesgo vital e inminencia de parada cardiorrespiratoria. En ausencia de ellos (como ocurre en la mayoría de los pacientes, aun en aquellos con obstrucción grave), el resto de signos o síntomas, incluidas la intensidad de la disnea o la medición de la frecuen-

Tabla 4. Medidas utilizadas en la evaluación de la crisis asmática

Medida	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria inminente	Interpretación
Disnea	Leve	Moderada-intensa	Muy intensa	Presente en casi todos los pacientes. Difícil de cuantificar. Pobre correlación con la obstrucción
Habla	Párrafos	Frases/palabras		Difícil de medir. Pobre correlación con la obstrucción
Frecuencia respiratoria (rpm)	Aumentada	>20-30		Menos del 10% de los asmáticos graves presentan una frecuencia respiratoria >25
Frecuencia cardíaca (lpm)	<100	>100-120	Bradycardia	No más del 15% con crisis graves presentan una frecuencia cardíaca >120
Tiraje alto	Ausente	Presente	Movimiento paradójico o incoordinación toracoabdominal	Indicador de obstrucción grave de la vía aérea y/o fatiga diafragmática
Sibilancias	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio	Presentes en casi todos los pacientes. Pobre correlación con la obstrucción
Conciencia	Normal	Normal	Disminuida	Signo tardío
Pulso paradójico	Ausente	>10-25 mmHg	Ausencia (fatiga muscular)	Difícil de medir y poco confiable
FEV ₁ o FEM	>70%	<70-50%		Medida objetiva de la obstrucción de la vía aérea y de la respuesta al tratamiento
SaO ₂	>95%	≤95%	<90%	Determina el nivel de hipoxemia. Pobre predictor de la respuesta al tratamiento
PaO ₂ (mmHg)	Normal	80-60	<60	Pobre correlación con el nivel de obstrucción
PaCO ₂ (mmHg)	<40	>40	>40	Signo tardío. Pobre correlación con el nivel de obstrucción

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; lpm: latidos por minuto; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO₂: presión arterial de oxígeno; rpm: respiraciones por minuto.

Tabla 4.1. Factores de riesgo de asma mortal

Historia de asma
<ul style="list-style-type: none"> • Episodios previos de ingreso en unidad de cuidados intensivos o intubación/ventilación mecánica • Hospitalizaciones en el año previo • Múltiples consultas a urgencias/emergencias en el año previo • Uso de >2 cartuchos de agonista β_2-adrenérgico de corta duración en un mes • Dificultad de percibir la intensidad de la obstrucción bronquial • Antecedentes familiares (primer y segundo grado) de asma fatal
Historia social y psicológica
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo nivel socioeconómico y residencia urbana • Trastornos psicológicos
Comorbilidades
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular • Otra enfermedad pulmonar crónica • Enfermedad psiquiátrica

Fuente: referencias 7, 8, 97 y 106-110.

cia respiratoria o cardíaca, tienen una escasa utilidad debido, por un lado, a la escasa correlación con el grado de obstrucción y, por otro, a la gran variabilidad en su interpretación¹¹¹ (**evidencia C**). Por el contrario, la presencia de tiraje alto, manifestado como depresión inspiratoria del hueco suprapleural, puede ser un indicador confiable de obstrucción grave (**evidencia D**).

La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV_1) o con medidor de flujo espiratorio máximo (FEM) es indispensable a efectos de determinar tanto la gravedad de la crisis como la respuesta al tratamiento (excepto en los pacientes con riesgo vital) (**recomendación +++**). Si bien la espirometría es preferible debido a su menor variabilidad y dependencia del esfuerzo, ambas medidas resultan razonablemente equivalentes en pacientes en crisis^{112,113} (**evidencia B, recomendación ++**). Valores inferiores al 50% del óptimo o del mejor personal caracterizan las agudizaciones graves. La maniobra espirométrica puede llevarse a cabo en la casi totalidad de los pacientes agudos con obstrucción intensa, con altos niveles de aceptabilidad y seguridad¹¹⁴ (**evidencia B**).

Aunque la mayoría de los asmáticos en crisis presentan una hipoxemia entre leve y moderada (superior al 92%), la medida al aire de la saturación de la oxihemoglobina (SaO_2) mediante saturometría de pulso es necesaria en todos los pacientes a efectos de excluir una hipoxemia. Por el contrario, la determinación de gases en sangre arterial sólo se requiere en

contadas ocasiones, en particular en aquellos enfermos cuya saturación no se puede mantener por encima del 90% a pesar de la oxigenoterapia. La presencia de un pulso paradójico (es decir, de una disminución de la presión sistólica durante la inspiración) superior a 11 mmHg como consecuencia de la hiperinflación dinámica ha sido considerada, en ausencia de complicaciones como los embolismos o el taponamiento cardíaco, un signo de riesgo vital. Sin embargo, su medida mediante esfigmomanómetro es poco precisa y bastante dificultosa, lo que hace que sea de poca utilidad en el proceso de evaluación^{115,116} (**evidencia B**) y que requiera una monitorización invasiva para incrementar su precisión. La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el ECG, sólo estará indicada en aquellas situaciones en las que la presencia de síntomas como fiebre, dolor o disnea excesiva sugiera la existencia de complicaciones (neumotórax o infección respiratoria de las vías aéreas bajas). La determinación de parámetros inflamatorios (como el óxido nítrico exhalado) durante la exacerbación no se ha mostrado útil debido a su gran variabilidad y a la ausencia de correlación con los valores clínicos o funcionales que determinan la gravedad, así como a la ausencia de capacidad predictiva en la respuesta terapéutica¹¹⁷ (**evidencia C**).

4.2. Respuesta al tratamiento (evaluación dinámica)

Incluye:

- Comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores basales.
- Predecir la respuesta al tratamiento.
- Valorar la necesidad de otras pruebas diagnósticas.

La medición repetida del grado de obstrucción, bien sea mediante la determinación del FEV_1 o, en su defecto, del FEM, constituye la mejor forma de evaluar la respuesta al tratamiento y proceder a la toma de decisiones terapéuticas (**recomendación ++**). En pacientes con obstrucción grave, se considera que la respuesta es satisfactoria cuando el FEV_1 o el FEM son superiores al 45% del valor predicho a los 30 minutos del inicio del tratamiento y el FEM presenta un incremento mínimo de 50 L/min sobre su valor basal^{113,118-121} (**evidencia B**). El uso de índices predictivos es poco práctico, ya que está limitado por diferencias en la gravedad, la edad y las características demográficas de los pacientes, en los criterios de hospitalización y de evolución, y en los protocolos terapéuticos utilizados, así como por la ausencia de validación de dichos índices. Cuando la res-

puesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no sea adecuada, estará indicado realizar otras exploraciones como la radiología torácica y la gasometría arterial con el fin de descartar complicaciones. La monitorización de la SaO₂ debe llevarse a cabo durante todo el tratamiento. Las gasometrías arteriales repetidas tampoco serán necesarias a efectos de determinar la mejoría o no del paciente ya que, en la mayoría de los casos, esto podrá establecerse mediante la clínica y a partir de las determinaciones repetidas del FEM.

Resumen

1. La evaluación de la exacerbación asmática supone una determinación inicial de la gravedad (evaluación estática) seguida de la determinación de la respuesta al tratamiento (evaluación dinámica).
2. Una combinación adecuada de medidas objetivas de la obstrucción bronquial, así como la identificación de signos y antecedentes de riesgo vital, permiten clasificar la gravedad inicial y ajustar el tratamiento de acuerdo con ella (evidencia B).
3. La respuesta al tratamiento se determinará mediante medidas repetidas del FEV₁ o el FEM. Los cambios ocurridos precozmente (a los 30 minutos) constituyen un factor predictivo de la evolución de la exacerbación (evidencia B).

5. Tratamiento de la exacerbación

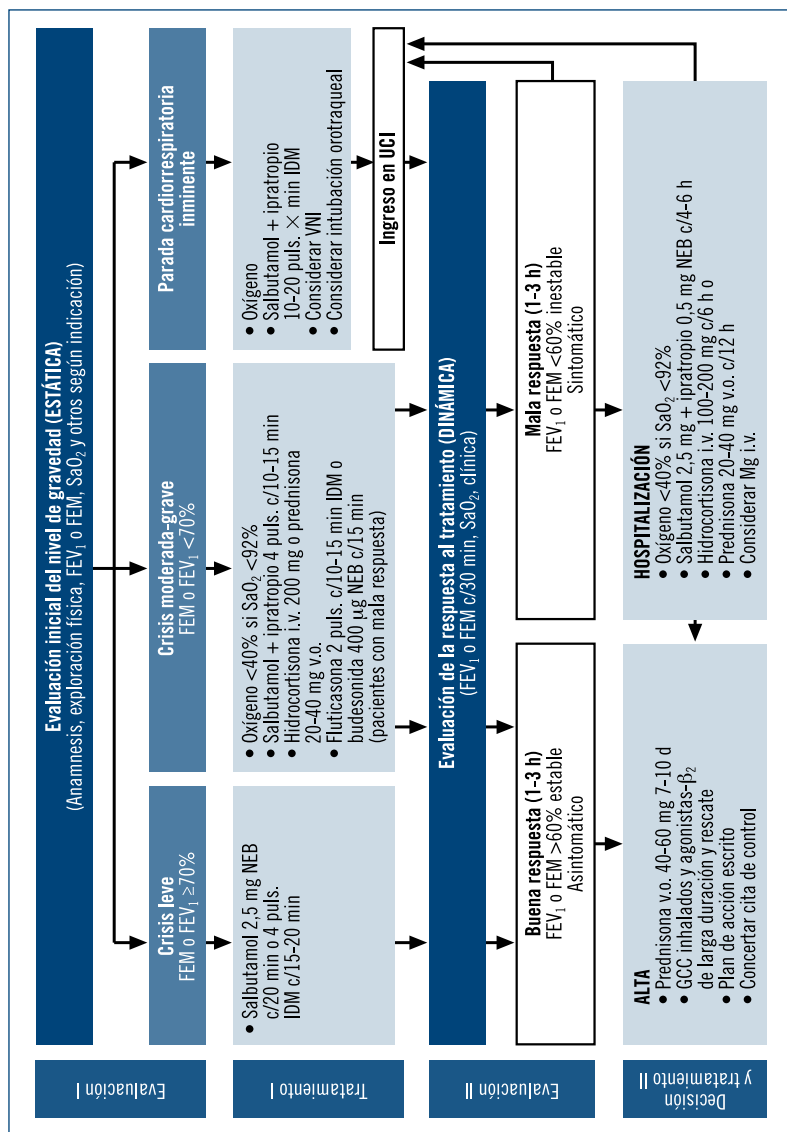
Todas las exacerbaciones del asma son potencialmente fatales. En consecuencia, el objetivo fundamental del tratamiento será preservar la vida del paciente y revertir la exacerbación lo más rápidamente posible mediante el descenso de las resistencias de las vías respiratorias y la mejora del intercambio de gases. A diferencia de la estrategia terapéutica comúnmente utilizada en el tratamiento de mantenimiento del asma, donde los fármacos preventivos –particularmente los glucocorticoides inhalados– ocupan un lugar preeminente, en la exacerbación asmática este papel lo desempeña la administración de oxígeno y de broncodilatadores de acción rápida. Por tanto, los objetivos específicos serán:

- Corregir la hipoxemia (cuando esté presente de forma significativa) mediante la administración de oxígeno.
- Revertir la obstrucción de la vía aérea utilizando broncodilatadores.
- Disminuir la inflamación a través del uso de glucocorticoides sistémicos.

Los dos primeros deberán alcanzarse rápidamente. En primer lugar, la exacerbación deberá ser inmediatamente reconocida por el paciente, quien habrá de actuar en consecuencia para no demorar el inicio del tratamiento. Para ello, como ya se expuso anteriormente, los pacientes deben ser adiestrados, dentro del programa de educación, en el reconocimiento del agravamiento o deterioro de su enfermedad. Independientemente del tratamiento que a continuación se describa, se deberá intentar la identificación de la posible causa desencadenante, que se tratará en consecuencia, si ello es posible. En función de la intensidad o gravedad de la agudización asmática, se proponen actuaciones terapéuticas diferenciadas (algoritmo 5).

5.1. Exacerbación leve

Según los criterios de clasificación de la gravedad de la exacerbación descritos en el capítulo anterior, se entiende como exacerbación leve la que cursa con un FEV₁ o un FEM superiores al 70% del valor teórico y una SaO₂ superior al 95%, y sin signos de fracaso ventilatorio. Su tratamiento puede llevarse a cabo en el medio ambulatorio (no hospitalario), si bien la falta de respuesta favorable en los primeros 30-40 minutos de tratamiento, o la progresión a una mayor gravedad, obligarán al traslado inmediato del paciente a un servicio de urgencias. En la tabla 5.1 se recogen las pautas y la dosificación de los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de la exacerbación leve, que pueden agruparse en agonistas β₂-adrenérgicos de acción rápida y glucocorticoides orales.



Algoritmo 5. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto

Tabla 5.1. Vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de la exacerbación leve del asma

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía	Presentación
Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida	Salbutamol o terbutalina	2-4 inhalaciones cada 20 minutos durante la primera hora. Posteriormente, 2 inhalaciones cada 3-4 horas	Inhalador de dosis medida: 100 μ g por inhalación
		2,5 mg cada 20 minutos durante la primera hora	Ampollas para nebulizar (2,5 mg por dosis)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona	0,5-1 mg/kg de peso v.o. por 7 días	Tabletas de 5, 20 y 50 mg

- Los pacientes deben disponer de un plan escrito de control de la crisis: esteroide sistémico + broncodilatador
- El empleo de estos fármacos no supe a la terapia combinada para el control a largo plazo
- La falta de control de los síntomas a corto plazo es indicación para acudir al hospital

5.1.1. Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida

El empleo de agonistas β_2 -adrenérgicos por vía inhalada es la acción terapéutica más rápida y efectiva para el control de la limitación al flujo de aire y los síntomas secundarios. Las opciones disponibles son salbutamol y terbutalina (**evidencia A, recomendación +++**), que constituyen la primera y fundamental opción terapéutica¹²²⁻¹²⁴. La administración mediante IDM (inhaladores de dosis medida), en forma ideal con aerocámara, es por lo menos equivalente a la nebulización^{125,126} (**evidencia A**). En general, los IDM son preferibles debido a su mayor depósito pulmonar, sus menores efectos secundarios y sus costes inferiores. Se administrará salbutamol en dosis de 200 a 400 μ g cada 20 minutos durante la primera hora, seguidos de la misma dosis cada 3-4 horas hasta la remisión de la exacerbación.

5.1.2. Glucocorticoides orales

Proporcionan una mejora más rápida y previenen las recaídas precoces¹²⁷. Se administrará un curso o ciclo corto de prednisona, con una dosis diaria que puede oscilar entre 0,5 y 1 mg/kg de peso ideal, que se mantendrá (sin variaciones en su dosis) de 5 a 10 días y posteriormente se suspenderá (**evidencia A, recomendación +++**).

5.2. Exacerbación grave-moderada

Se entiende como tal aquella que cursa con un FEV₁ o un FEM inferiores al 70% del valor teórico o una SaO₂ inferior al 95%, y/o con signos clínicos de

fracaso ventilatorio (véase el capítulo 4, sobre diagnóstico y evaluación de la exacerbación). En su mayoría, en el momento de recibir tratamiento presentan una evolución superior a 6 horas, de varios días o, incluso, de semanas^{11,12,128} (**evidencia A**). Esto implica la existencia de un periodo de tiempo suficiente como para iniciar un tratamiento efectivo. En la tabla 5.2 se recogen las pautas y la dosificación de los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de las exacerbaciones graves y moderadas.

Tabla 5.2. Vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de las exacerbaciones graves y moderadas del asma

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía
Agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina	<ul style="list-style-type: none"> • 4-8 pulsaciones (100 μg/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL) • 2,5-5,0 mg cada 20 minutos (NEB intermitente) • 10-15 mg/h (NEB continua)
	Formoterol	24-36 μ g (Turbuhaler®)
	Levosalbutamol (R-salbutamol)	1,25-2,5 μ g cada 20 minutos (NEB intermitente)
	Adrenalina*	3 mg cada 20 minutos (NEB)
Agonistas β_2 -adrenérgicos sistémicos	Salbutamol*	200 μ g i.v. en 20 minutos, seguido de 0,1-0,2 mg/kg/min
	Adrenalina*	0,3-0,5 μ g cada 20 minutos (1:1.000) (s.c.)
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> • 4-8 pulsaciones (18 μg/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL) • 0,5 mg cada 20 minutos (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona, hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 mg cada 12 horas (v.o.) • 100-200 mg cada 6 horas (i.v.)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona	2 puffs (250 μ g/pulsación) cada 10-15 minutos (IDM + INHAL)
	Budesónida	800 μ g cada 20 minutos (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		2 g a pasar en 20 minutos (i.v.)
Sulfato de magnesio inhalado**		145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		6 mg/kg a pasar en 30 minutos, seguido de 0,5-0,9 mg/kg/h

*Fármaco o vía de administración con un nivel de recomendación menor (no recomendados en esta guía); se han incluido en esta tabla las dosis habitualmente recomendadas tan sólo a título informativo.

**Como diluyente de salbutamol nebulizado.

IDM: inhalador de dosis medida; INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación; NEB: vía nebulizada.

5.2.1. Oxigenoterapia

El oxígeno (O_2) debe ser dosificado según la saturometría (**recomendación ++**). Se administrará mediante cánula nasal o máscara a efectos de mantener una SpO_2 superior al 90% (superior al 95% en embarazadas o en pacientes con patología cardíaca coexistente); esto se logra con O_2 al 28-32%. No obstante, la utilización de concentraciones elevadas puede conducir a la insuficiencia respiratoria^{129,130}, especialmente en aquellos pacientes con mayor obstrucción (**evidencia B**), por lo que en ausencia de saturometría el O_2 deberá administrarse en baja concentración.

5.2.2. Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida

La inhalación de dosis altas administradas de forma repetida a intervalos regulares constituye el tratamiento de primera línea de la crisis asmática¹²²⁻¹²⁴ (**recomendación +++**). Ambos (dosis e intervalos) deberán ser individualizados de acuerdo con la gravedad de la exacerbación del paciente, la respuesta al tratamiento y el sistema de administración empleado. Por lo menos dos terceras partes de los pacientes presentarán una buena respuesta y, de ellos, la mayoría no requerirán más de 12 pulsaciones administradas con IDM¹¹⁹, o 3 nebulizaciones¹³¹ (**evidencia C**).

La evidencia no apoya el uso de la vía intravenosa¹³² (**evidencia B**), que debería ser utilizada solamente en pacientes ventilados o en quienes no responden a la terapia inhalada (evidencia muy limitada). Salbutamol es el medicamento de uso más frecuente, si bien puede emplearse también terbutalina. Ambos fármacos pueden ser administrados mediante IDM con aerocámara o nebulizador de jet propulsado con O_2 en un flujo superior a 6 L/min. Los flujos elevados son fundamentales a fin de generar las partículas de aerosol necesarias para su depósito en la vía aérea (inferior a 5 μ m de diámetro). La frecuencia de administración deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento (medida por la función pulmonar). Ambos métodos de administración resultan equivalentes en las exacerbaciones moderadas y graves^{125,126} (**evidencia A**). No hay evidencia de la superioridad de ninguno de los dos métodos en pacientes muy graves (FEV_1 inferior al 30%) debido a que estos enfermos han sido excluidos de los diferentes estudios. Sin embargo, este panel considera que deben preferirse los IDM con aerocámara por su mayor versatilidad (permiten administrar dosis mayores en un menor tiempo) (**evidencia D**). De hecho, la sustitución de los nebulizadores por IDM en un servicio de urgencias se ha asociado con ventajas en términos de duración del tratamiento así como de otros parámetros fisiológicos y económicos¹³³.

En la mayoría de los pacientes, la nebulización continua resulta equivalente a la intermitente^{134,135} (**evidencia A**). Los pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento podrían beneficiarse de la nebulización continua (para la que se requiere un nebulizador apropiado).

Formoterol (un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada e inicio rápido) administrado mediante un sistema de polvo resulta equivalente a salbutamol en pacientes con crisis moderadas o graves¹³⁶⁻¹³⁹ (**evidencia B**). No hay evidencia en pacientes muy graves (FEV₁ inferior al 30%), donde el requerimiento de un flujo inspiratorio mínimo podría ser una desventaja respecto al IDM. Levosalbutamol (R-salbutamol) no presenta ventajas significativas en comparación con la forma racémica de salbutamol¹⁴⁰ (**evidencia B**). El uso de adrenalina por vía subcutánea o intramuscular no está indicado en el tratamiento de la crisis asmática (escasa evidencia). La utilización de adrenalina nebulizada en dosis mayores a 2 mg resulta equivalente a 5 mg de salbutamol, mientras que dosis menores resultan inferiores¹⁴¹ (**evidencia B**).

5.2.3. Anticolinérgicos

La combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol por vía inhalada administrada en dosis repetidas en las crisis moderadas y graves produce beneficios en términos de función pulmonar y hospitalizaciones (número necesario de pacientes a tratar [NNT]= 14)¹⁴² (**evidencia A, recomendación +++**). Al igual que en los agonistas β_2 -adrenérgicos, este panel recomienda el uso de los IDM con aerocámara sobre los nebulizadores de jet para la administración de estos fármacos, especialmente en los pacientes de mayor gravedad.

5.2.4. Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos deben ser administrados precozmente (dentro de la primera hora del tratamiento en urgencias) en todos los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves o que no responden al tratamiento inicial (**recomendación +++**). Estos medicamentos, si bien aceleran la resolución de la obstrucción de la vía aérea y reducen las hospitalizaciones (número necesario de pacientes a tratar [NNT]= 10)^{127,143} (**evidencia A**), sin embargo requieren horas para actuar (un mínimo de cuatro a seis). La administración por vía oral resulta equivalente a la intravenosa¹⁴³ (**evidencia B**) y debería preferirse por ser menos invasiva y costosa. Un plan de 7-10 días de duración posterior al alta en urgencias y consistente en la administración de prednisona reduce las recaídas, así

como los requerimientos de broncodilatadores¹⁴⁴ (**evidencia B**). En caso de que la duración del tratamiento no supere los 15 días, éste se podrá iniciar y finalizar de forma brusca, sin incrementos o decrementos graduales de la dosis¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ (**evidencia B, recomendación +++**), especialmente cuando los pacientes ya hayan comenzado el tratamiento con glucocorticoides inhalados.

5.2.5. Glucocorticoides inhalados

Pueden actuar como medicación de rescate o alivio. Así, administrados junto con broncodilatadores en forma repetida, en intervalos no mayores a 30 minutos y durante por lo menos 90 minutos, producen un incremento precoz (1-2 horas) de la función pulmonar, así como una reducción de las hospitalizaciones¹⁴⁸ (**evidencia B**). Este panel recomienda su empleo en pacientes con crisis severas o graves que no mejoran con el tratamiento inicial (**recomendación ++**). No sustituyen la utilización de glucocorticoides por vía sistémica.

5.2.6. Sulfato de magnesio

El uso de sulfato de magnesio (IV) no se recomienda como tratamiento de rutina y sólo ha mostrado algún beneficio en el subgrupo de pacientes con obstrucción muy grave (FEV₁ inferior al 20%)^{149,150} (**evidencia A**). Por otro lado, la nebulización de salbutamol en una solución isotónica de sulfato de magnesio no produce beneficios adicionales excepto en el subgrupo de pacientes con FEV₁ inferior al 30%^{151,152} (**evidencia B**).

5.2.7. Aminofilina

El uso de aminofilina intravenosa no se recomienda debido a su bajo poder broncodilatador y sus importantes efectos secundarios¹⁵³ (**evidencia A**).

5.2.8. Heliox

El heliox (helio/O₂ en mezclas de 30:70 o 20:80) no se recomienda como tratamiento de rutina de la crisis asmática¹⁵⁴ (**evidencia A**), ya que sólo podría generar algún beneficio en los pacientes más graves.

5.2.9. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

Su utilización intravenosa u oral en pacientes con exacerbaciones moderadas produce un modesto incremento de la función pulmonar dentro de los primeros 30 minutos tras su administración^{155,156} (**evidencia B**). No hay evidencia en pacientes más graves.

5.2.10. Antibióticos

Si bien no existen estudios que demuestren que los antibióticos modifican la evolución de las exacerbaciones en urgencias, en un estudio llevado a cabo con telitromicina indicada durante 10 días, este antibiótico aumentó la recuperación en los primeros 3 días¹⁵⁷.

5.2.11. Otros tratamientos

No se recomiendan la hidratación con grandes volúmenes de fluidos, la fisioterapia respiratoria ni la administración de mucolíticos (**evidencia D**). Los ansiolíticos y los sedantes están totalmente contraindicados debido a su efecto depresor respiratorio¹⁵⁸ (**evidencia C**).

5.2.12. Ventilación no invasiva

Se ha sugerido su uso en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria debida a una exacerbación grave del asma, a fin de evitar la intubación. Hay muy poca evidencia disponible¹⁵⁹.

5.2.13. Intubación orotraqueal

La decisión de intubar al paciente se basará en el juicio clínico (**evidencia D**). Las dos indicaciones absolutas son apnea o coma. Sugieren fuertemente la necesidad de intubación la presencia de una función respiratoria deteriorada en niveles críticos pese al tratamiento farmacológico, la alteración del psiquismo, la confusión o la incapacidad de asumir la posición supina (**evidencia D**). Debe evitarse la intubación nasal debido a la alta incidencia de sinusitis en los asmáticos, así como por la posible presencia de pólipos nasales.

5.2.14. Criterios de hospitalización

Las decisiones deberán ser tomadas sobre la base de la evaluación clínica y funcional del paciente, pero no más allá de las 2-3 horas de iniciado el tratamiento^{119,131} (**evidencia C**). Aquellos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante dicho plazo y permanecen sintomáticos, que requieren la administración de suplementos de O₂ para mantener una SaO₂ superior al 90% y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV₁ o FEM inferiores al 40%) deberían ser hospitalizados^{3,160} (**evidencia C**). En todos los casos, se recomienda observar al paciente durante 60 minutos para confirmar la estabilidad previamente al alta (**evidencia D**).

5.2.15. Ingreso en la unidad de cuidados intensivos

Los pacientes con obstrucción muy grave que presenten deterioro de su condición deberían ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Otras indicaciones de ingreso incluyen paro respiratorio, alteración de la conciencia, SaO₂ inferior al 90% a pesar de la administración de O₂ suplementario, hipercapnia o necesidad de intubación traqueal y soporte ventilatorio, o neumotórax (**evidencia D**).

5.2.16. Ventilación mecánica

La estrategia recomendada es la «hipercapnia permisiva» o «hipoventilación controlada», que permite una adecuada oxigenación del paciente minimizando los riesgos de barotrauma^{161,162} (**evidencia C**).

Resumen

1. La exacerbación debe ser inmediatamente reconocida por el paciente, quien deberá actuar en consecuencia.
2. El tratamiento de las exacerbaciones leves debe incluir:
 - Broncodilatadores inhalados (salbutamol o terbutalina) (**evidencia A**).
 - Curso corto con glucocorticoides orales (**evidencia A**).
3. La falta de mejoría con el tratamiento inicial o la progresión de la crisis son indicadores de necesidad de asistencia en medio hospitalario con la mayor brevedad posible.
4. El tratamiento de las exacerbaciones graves-moderadas debe iniciarse de forma inmediata, en el medio hospitalario, mediante:
 - Bajas concentraciones de O₂ (corrección de la hipoxemia) (**evidencia B**).
 - Dosis múltiples de broncodilatadores inhalados (salbutamol o terbutalina, e ipratropio) (**evidencia A**) (rápida reversión de la obstrucción de la vía aérea).
 - Glucocorticoides sistémicos (reducción de la inflamación y de las recaídas) (**evidencia A**).
 - Otros tratamientos, como los glucocorticoides inhalados en dosis múltiples y el sulfato de magnesio por vía intravenosa (**evidencia B**), podrían considerarse en aquellos pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento inicial.

6. Exacerbación asmática en pediatría

La exacerbación del asma constituye una emergencia médica prioritaria que se debe diagnosticar, evaluar y tratar en el menor tiempo posible. Hemos de tener en cuenta que aun los niños con un asma catalogada como leve pueden presentar exacerbaciones graves. Aunque las exacerbaciones asmáticas pueden ser desencadenadas por numerosos factores (del medio-atmosféricos, infecciones, exposición a neuroalérgenos o irritantes, etc.), la gran mayoría de exacerbaciones en niños se deben a infecciones virales (principalmente rinovirus)³³.

6.1. Exacerbación asmática del lactante

6.1.1. Reconocimiento y clasificación de la gravedad de la exacerbación

El diagnóstico de asma en los lactantes es difícil, ya que otras condiciones clínicas pueden cursar también con crisis obstructivas de sibilancias. El empleo del índice predictivo de asma (Asthma Predictive Index) proporciona una mejora en el reconocimiento del diagnóstico de exacerbación asmática en el lactante¹⁶³ (**evidencia B**).

Al igual que los adultos, los niños también deben ser clínicamente evaluados en dos dimensiones: una fase estática (intensidad de la crisis al ingreso) y una fase dinámica (respuesta al tratamiento). El empleo de medidas objetivas –como las pruebas funcionales– para evaluar el grado de obstrucción debería intentarse en todo niño mayor que colabore, si bien ello será casi imposible en los lactantes; lo que sí es factible a esta edad, y de gran utilidad, es la medición de la SaO₂. Una SaO₂ igual o inferior al 91% o una SaO₂ igual o inferior al 89% predicen la necesidad de un tratamiento broncodilatador prolongado durante más de 4 o 12 horas, respectivamente¹⁶⁴. La combinación de tres o más de los siguientes factores predice la necesidad de hospitalización con una probabilidad del 92-99%¹⁶⁵ (**evidencia B**): admisión previa en la UCI, SaO₂ basal igual o inferior al 92%, puntaje clínico de asma igual o superior a 6/9 (tabla 6.1.1), empleo muy frecuente de broncodilatadores, y SaO₂ igual o inferior al 92% a la cuarta hora tras el tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Cuando no se disponga de un saturómetro se deberán seguir usando los puntajes clínicos para evaluar la gravedad de la obstrucción, ya que existe una buena correlación con la SaO₂. Así, un puntaje clínico de Tal modificado igual o superior a 8/12 detecta hipoxemia (SaO₂ igual o inferior al 91%) con altos valores de sensibilidad y especificidad y un valor predictivo negativo¹⁶⁶ (**evidencia B**) (tabla 6.1.1).

Tabla 6.1.1. Puntuación clínica de Tal modificada

Puntuación	Frecuencia respiratoria (rpm)		Sibilancias	Cianosis	Uso de músculos accesorios
	<6 meses	≥6 meses			
0	40	30	No*	No	No
1	41-55	31-45	Final de la espiración; con estetoscopio	Perioral al llanto	+ subcostal
2	56-70	46-60	Inspiración y espiración; con estetoscopio	Perioral en reposo	++ supraclavicular
3	>70	>60	Audible sin estetoscopio	Generalizada en reposo	+++ intercostal

Puntuación: leve, ≤5; moderado, 6 o 7; grave, 8-10; muy grave, 11 o 12.

*Si las sibilancias no son audibles debido a la entrada mínima de aire, considerar una puntuación de 3.
rpm: respiraciones por minuto.

Una SaO₂ igual o inferior al 91% tras el tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves (evaluación dinámica), que deben ser hospitalizados. Todo lactante con una SaO₂ igual o inferior al 91% debería recibir un aporte de O₂ suficiente para normalizarla. En los casos en los que no se pueda medir la SaO₂ deberemos guiarnos por las condiciones clínicas, evitando siempre la administración de altos flujos de O₂.

6.1.2. Tratamiento de la exacerbación en el lactante

El tratamiento de la exacerbación leve puede llevarse a cabo en el ámbito de la atención primaria (algoritmo 6.1.2). Por el contrario, las exacerbaciones graves y moderadas serán manejadas en los servicios de urgencias. Los fármacos habitualmente empleados son los broncodilatadores y los glucocorticoides, además de otras terapias.

6.1.2.1. Broncodilatadores

Agonistas β₂-adrenérgicos. Son la primera línea de tratamiento. Existe una amplia evidencia de que la administración de salbutamol mediante IDM con espaciador no sólo es tan efectiva como la vía nebulizada, sino que es clínicamente superior y evita las hospitalizaciones (NNT= 10)¹⁶⁷ (**evidencia A**), además de ser más económica, más rápida y con menos efectos secundarios (taquicardia, desaturaciones de oxihemoglobina) que el mismo fármaco administrado por vía nebulizada, dando la oportunidad de enseñanza sobre el correcto uso de los sistemas de IDM.

La inmensa mayoría de los lactantes con crisis leves responden a esquemas de 2 pulsaciones de salbutamol vía IDM cada 20-30 minutos durante una hora, y más del 90% de los que tienen crisis de moderadas a graves responden a dosis de 2 pulsaciones cada 10 minutos durante una o dos horas¹³ (**evidencia B**). Las pulsaciones deben proporcionarse una a una, agitando el IDM antes de cada administración y siempre empleando una aerocámara bivalvulada (volumen 100-300 mL) con máscara facial, que debe bloquear la respiración nasal. Se administra una pulsación y se espera hasta que el paciente efectúe cinco inspiraciones (o durante 10 segundos) con la aerocámara puesta, tratando de que el niño respire a volumen corriente y no llore (algoritmo 6.1.2). La vía de nebulización debe restringirse sólo a los casos en los que se requiera un aporte de O₂ para normalizar la SaO₂. Se empleará salbutamol (0,25 mg/kg, con un máximo de 5 mg) o terbutalina (5-10 mg) diluidos en solución salina hasta completar 4 mL de volumen total, durante 5-7 minutos cada 20 minutos, a un flujo de 6-8 L/min de aire enriquecido con O₂ mediante flujómetros compensados conectados a una mascarilla completamente adosada a la cara.

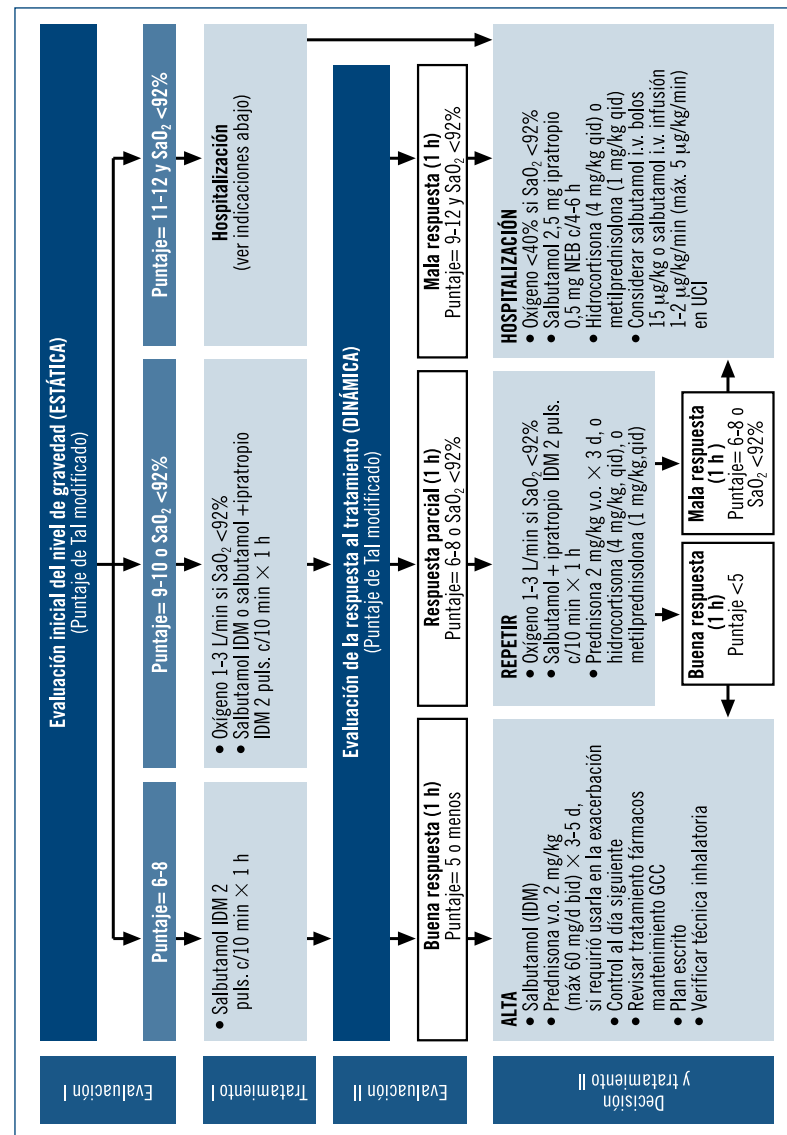
Levalbuterol nebulizado¹⁶⁸ y la adrenalina subcutánea o nebulizada no ofrecen ventajas sobre salbutamol y no deben ser considerados actualmente como fármacos de elección. Los agonistas β₂-adrenérgicos por vía oral no deben emplearse (**evidencia B**).

El papel de los agonistas β₂-adrenérgicos intravenosos como tratamiento adicional al nebulizado permanece incierto. Salbutamol intravenoso en bolos no ofrece ventajas comparado con su administración por vía inhalada, por lo que se restringe su uso a aquellos casos en que la terapia inhalada no sea posible o para los casos de asma grave refractaria, administrándose en la UCI con monitoreo constante de electrolitos séricos (1-2 µg/kg/min, con un máximo de 5 µg/kg/min)¹³² (**evidencia A**).

Anticolinérgicos. En las crisis moderadas a graves con mala respuesta al tratamiento inicial o con deterioro de la condición del paciente, la adición de dosis múltiples de bromuro de ipratropio a los agonistas β₂-adrenérgicos resulta en una mejoría de la función pulmonar y reduce el riesgo de hospitalización en un 30% (NNT= 13)¹⁴² (**evidencia A**). Se deben administrar dosis frecuentes de bromuro de ipratropio (250 µg/dosis) mezcladas con los agonistas β₂-adrenérgicos en solución a nebulizar durante las primeras dos horas (**recomendación +++**). Al nebulizar los anticolinérgicos se usa protección ocular.

6.1.2.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides sistémicos (por vía intravenosa, intramuscular u oral) deben administrarse a todos los lactantes con crisis asmáticas moderadas



Algoritmo 6.1.2. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del lactante

y graves, especialmente si no hay respuesta a los agonistas β_2 -adrenérgicos, si la exacerbación ocurrió estando el paciente con glucocorticoides por vía oral o si se emplearon glucocorticoides sistémicos en exacerbaciones previas (**evidencia D**). En lactantes, el uso de prednisona (2 mg/kg vía oral, con un máximo de 60 mg) produce mejoría clínica y reduce la necesidad de hospitalización en las primeras 4 horas del tratamiento, comparado con placebo¹⁶⁹ (**evidencia B**). Las vías intravenosa y oral tienen efectos equivalentes, y no existe beneficio al emplear dosis muy altas. Es preferible la administración oral por ser menos invasiva y más barata, reservándose la vía intravenosa (por ejemplo, hidrocortisona 4 mg/kg repetida cada 4 horas) para los casos graves o los niños incapaces de retener la vía oral. La administración oral posterior al alta de la urgencia reduce las recaídas¹²⁷ (**evidencia A**). En el momento del alta, seguir con el mismo glucocorticoide por vía oral durante 3-5 días (en dosis fija); y si hay dudas sobre su adherencia, la administración de una dosis de dexametasona intramuscular (1,7 mg/kg) es muy eficaz¹⁷⁰ (**evidencia B**).

El efecto del uso de los glucocorticoides por vía inhalada en los lactantes es incierto debido a que no existen estudios para este grupo etario. Un reciente metaanálisis que incluyó estudios pediátricos y de adultos demostró que dosis múltiples de glucocorticoides inhalados (administradas en intervalos menores de 30 minutos durante 90 minutos o más) producen un beneficio clínico y funcional precoz (1-2 horas después de iniciado el tratamiento) y reducen la tasa de hospitalización (entre 2 y 4 horas), en comparación con los glucocorticoides por vía sistémica o el placebo¹⁴⁸ (**evidencia B**).

6.1.2.3. Otras terapias

Aminofilina o teofilina intravenosas. No hay evidencia de que resulten beneficiosas en casos de crisis asmática leve o moderada; por el contrario, ocasionan considerables efectos secundarios, por lo que su uso tanto en monoterapia como asociada a broncodilatadores no se aconseja¹⁷¹ (**evidencia A**). En estas situaciones excepcionales de crisis asmáticas graves o broncospasmos refractarios al tratamiento agresivo, se puede administrar teofilina intravenosa, siempre en una UCI y bajo monitorización de los niveles séricos del fármaco (**evidencia C**).

Sulfato de magnesio. Se ha utilizado en las crisis asmáticas graves refractarias al tratamiento convencional en forma de infusión intravenosa lenta (40 mg/kg/día, con un máximo de 2 g); sin embargo, no hay suficientes datos para aconsejar su uso tanto por vía sistémica como inhalada (**evidencia D**).

Otros. Los antagonistas de los leucotrienos, los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, ketamina, lidocaína, furosemida y las mezclas de helio con oxígeno (heliox) no han demostrado ser eficaces en el manejo del asma aguda. Los antibióticos no deben usarse de forma rutinaria, a no ser que se sospeche una infección bacteriana (**evidencia D**). No existe evidencia que sustente la aplicación de cinesioterapia respiratoria en el curso de la crisis asmática, y algunas maniobras cinésicas, como la percusión torácica, están claramente contraindicadas.

6.2. Exacerbación asmática del niño

6.2.1. Reconocimiento y clasificación de la gravedad de la exacerbación

El reconocimiento de los signos de empeoramiento del asma se basa en la historia clínica: duración de los síntomas, presencia frecuente de despertares nocturnos, limitación al ejercicio, escasa respuesta al tratamiento de base, y antecedentes de ataques previos severos que han requerido terapia endovenosa o estancia en la UCI. Las escalas de puntuación basadas en los signos y síntomas son útiles para concretar el diagnóstico y prever la respuesta al tratamiento, pero no predicen ni la duración de la hospitalización ni las recaídas. Los criterios de valoración se expresan en la tabla 6.2.1a. La escala de puntuación Pulmonary Score es un método sencillo

Tabla 6.2.1a. Parámetros de valoración de la gravedad de la exacerbación asmática

	Exacerbación leve	Exacerbación moderada	Exacerbación grave
Disnea	Discreta (al andar)	Al hablar Dificultades con la ingestión Llanto corto en el lactante	En reposo Paciente encorvado hacia adelante El lactante no come
Habla	Normal (frases)	Con dificultad (frases cortas)	Entrecortada, monosílabos
Tiraje	No	Sí	Sí (++)
Frecuencia respiratoria (rpm)	Normal/aumentada <50 (2-5 años) <30 (>5 años)	Aumentada >50 (2-5 años) >25 (>5 años)	Aumentada >50 (2-5 años) >30 (>5 años)
Frecuencia cardíaca (ppm)	<100 (<5 años) <130 (>5 años)	100-130 (2-5 años) 100-120 (>5 años)	>130 (2-5 años) >120 (>5 años)
Sibilantes	Moderados	Evidentes	Importantes/ausentes
SaO ₂ (%)	≥95	92-95	<92

ppm: pulsaciones por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Tabla 6.2.1b. Valoración clínica (Pulmonary Score) de la exacerbación asmática

Puntuación	Frecuencia cardiaca (ppm)		Sibilantes	Uso de la musculatura accesoria
	<6 años	>6 años		
0	<30	<20	No	No
1	31-45	21-35	Final de la espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración	Aumentado
3	>60	>50	Inspiración/espiración	Máximo esfuerzo

Puntuación de 0 a 3 en cada apartado: exacerbación leve, 0-3; exacerbación moderada, 4-6; exacerbación grave, 7-9. ppm: pulsaciones por minuto.

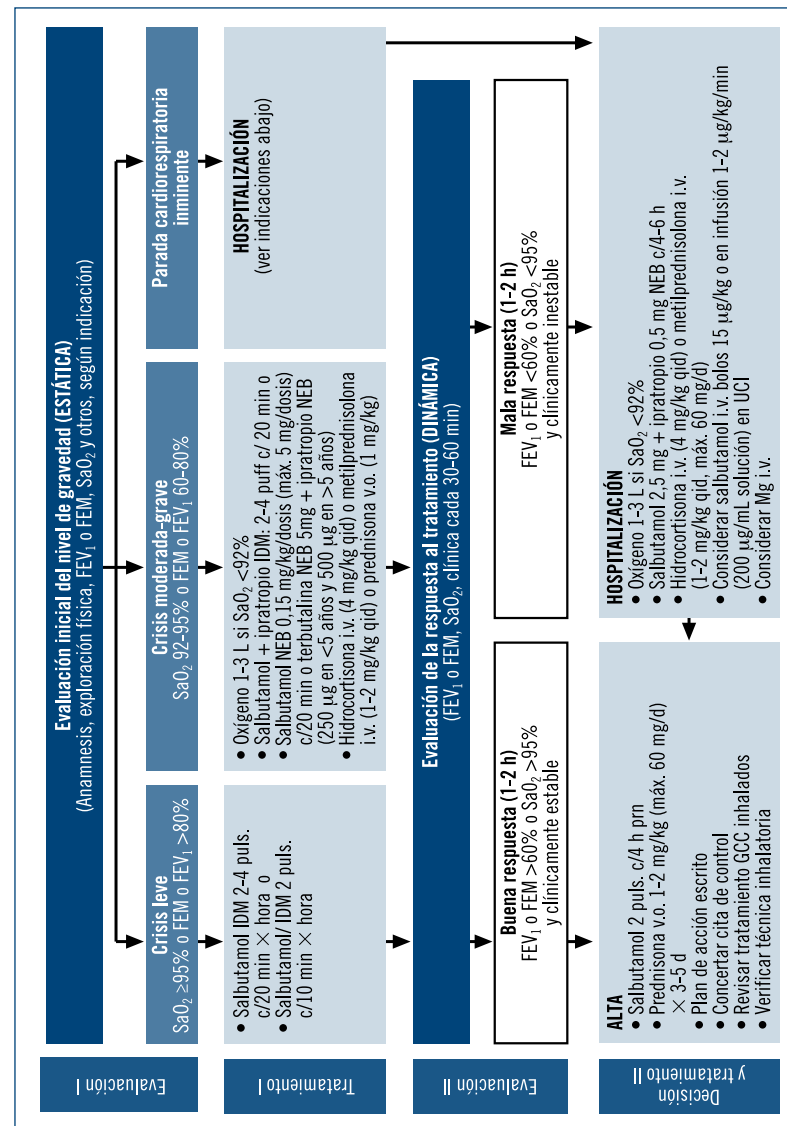
y de fácil aplicación para valorar la gravedad de la exacerbación¹⁷², y permite además la integración de los valores de SaO₂ (tabla 6.2.1b). Si no se dispone de un pulsioxímetro, el uso de los músculos accesorios y el pulso paradójico se correlacionan bien con la presencia de hipoxemia¹⁷³. La bradicardia, la cianosis (SaO₂ inferior al 88%), la dificultad para poder expresarse, la hipotensión, el deterioro del estado de conciencia (adormilado), el silencio auscultatorio («tórax silente») o los signos de fracaso muscular (movimientos paradójicos) son hallazgos que deben hacer sospechar una crisis de riesgo vital.

6.2.2. Tratamiento de la exacerbación en el niño

Las exacerbaciones leves-moderadas pueden tratarse en el nivel de la medicina de atención primaria o en los servicios de urgencias hospitalarios. Las crisis graves tienen que remitirse a los servicios de urgencias hospitalarios tras la administración de las primeras dosis de broncodilatadores y glucocorticoides (algoritmo 6.2.2)¹⁷⁴.

6.2.2.1. Broncodilatadores

Agonistas β₂-adrenérgicos. Las dosis repetidas de agonistas β₂-adrenérgicos administradas de forma precoz por vía inhalada constituyen la primera línea de tratamiento, independientemente de la edad del paciente y su nivel de gravedad (**evidencia A**). El sistema IDM realizado mediante cámara de inhalación es más eficaz que los nebulizadores (**evidencia A**)^{126,167}. Habitualmente, las crisis leves responden a la administración de 2-4 pulsaciones de 100 µg de salbutamol cada 20 minutos en la primera hora; también puede aplicarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 µg del fármaco adminis-



Algoritmo 6.2.2. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del niño

tradas una a una, en función de la gravedad, hasta conseguir una respuesta. En los niños colaboradores debe emplearse el tipo de cámara univalvular con pieza bucal acoplada, con un volumen entre los 300 y los 700 mL. El asma grave debe tratarse con broncodilatadores nebulizados con oxígeno. La utilización de salbutamol en nebulización continua es una eficaz alternativa en las crisis agudas graves (**evidencia D**).

El uso de salbutamol endovenoso en bolos (dosis de 15 µg/kg) no ofrece ventajas significativas, ni clínicas ni funcionales, al compararlo con la vía inhalatoria¹³².

Levalbuterol no parece ofrecer ventajas significativas sobre el tratamiento habitual con salbutamol^{168,175} (**evidencia A**).

A diferencia de lo que sucede en los adultos, la escasa evidencia existente sobre el uso de formoterol en niños con asma exacerbada no muestra ventajas sobre el tratamiento convencional¹⁷⁶. Podría ser efectivo en niños capaces de inhalar preparaciones en polvo seco (generalmente mayores de 12 años), aunque hay que tener en cuenta la dificultad para conseguir flujos inspiratorios suficientes para movilizar el fármaco con garantías.

La adrenalina nebulizada no mejora significativamente la función pulmonar en niños, comparada con salbutamol o terbutalina¹⁴¹ (**evidencia A**).

Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio). El empleo de dosis múltiples de bromuro de ipratropio combinadas con agonistas β₂-adrenérgicos se ha mostrado significativamente eficaz en mejorar la función pulmonar y reducir las hospitalizaciones en las crisis moderadas-graves^{142,177} (**evidencia A**). La dosis a nebulizar será de 250 µg/4-6 h en niños de menos de 30 kg, y de 500 µg/4-6 h en niños que superen este peso. Cuando se utilizan cámaras, la dosis es 2-4 pulsaciones (40-80 µg). No existe evidencia de utilidad en las crisis leves.

6.2.2.2. Glucocorticoides

Al igual que en otros grupos etarios, cuando se utilizan muy precozmente (en la primera hora) han demostrado una gran eficacia (**evidencia A**), siendo la vía oral la de elección¹⁷⁸. Se recomienda su empleo en las exacerbaciones moderadas-graves y en las crisis leves en las que no se obtenga de entrada una mejoría persistente con los agonistas β₂-adrenérgicos. Las dosis orales de prednisona son equivalentes a las dosis intravenosas de metilprednisolona (**evidencia A**). La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg al día, con un máximo de 60 mg, durante 3-5 días; si se prescriben por menos de 7 días, pueden suprimirse sin reducción progresiva de la dosis (**evidencia A**).

cia A). Deflazacort (dosis de 1,5 mg/kg, vía oral) y prednisolona (dosis de 1 mg/kg, vía oral) tienen similar efecto clínico y sobre la función pulmonar en escolares con crisis asmáticas moderadas¹⁵. El uso por vía inhalada en dosis múltiples (intervalos menores a 30 minutos) durante por lo menos 90 minutos puede utilizarse como medicación de rescate, en particular en los pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento inicial³ (**evidencia B**). Las dosis recomendadas son: fluticasona nebulizada 500 µg cada 15-20 minutos; budesonida nebulizada 800 µg cada 30 minutos; y budesonida vía IDM con aerocámara 500 µg cada 10-15 minutos o bien 400 µg cada 30 minutos.

6.2.2.3. Sulfato de magnesio

Su administración endovenosa (25-75 mg/kg) queda reservada para los pacientes que precisen ingreso hospitalario en la UCI. La administración por vía nebulizada asociada a agonistas β₂-adrenérgicos proporciona escaso beneficio¹⁷⁹.

6.2.2.4. Heliox

No existe evidencia de que su empleo resulte beneficioso en niños con exacerbación asmática en el ámbito de urgencias¹⁵⁴ (**evidencia A**).

6.2.2.5. Oxigenoterapia

Al igual que en los adultos, la hipoxemia es leve o moderada, por lo que en principio será suficiente un pequeño aporte de oxígeno (1-3 L/min). Debe administrarse en todos los pacientes con SaO₂ inferior al 94% con la finalidad de mantenerla por encima de este valor (**evidencia C, recomendación +**), suprimiéndolo al alcanzar una SaO₂ superior al 95%. El modo de administración debe adaptarse al flujo (gafas nasales, mascarilla simple o mascarilla con efecto Venturi). No se ha demostrado que la oxigenoterapia sea un factor de riesgo para el empeoramiento de la hipercapnia en la insuficiencia respiratoria aguda en el niño, aunque se debe ser cauto en este apartado.

6.2.3. Control posterior

El seguimiento estrecho de los pacientes en las 48-72 horas posteriores a la consulta por crisis asmática proporciona un beneficio clínico¹⁸⁰ (**evidencia B**). Los planes escritos de actuación terapéutica en situaciones concretas, personalizados y establecidos en pacientes con asma moderada o grave, constituyen una buena estrategia para el manejo del asma (**evidencia B, recomendación ++**).

Resumen

1. Se administrará oxígeno si la SaO_2 es inferior al 94% o en caso de fallo respiratorio clínico inminente (evidencia C).
2. Los agonistas β_2 -adrenérgicos (salbutamol) por vía IDM son la primera línea de tratamiento. La vía nebulizada se reserva para los casos en que se requiera aporte de O_2 (evidencia A).
3. Adición de bromuro de ipratropio (inhalaado o nebulizado) en dosis múltiples sólo en las exacerbaciones moderadas y graves (evidencia A).
4. Glucocorticoides sistémicos (de preferencia por vía oral) para todos los pacientes con crisis moderadas y graves, especialmente si no hubo respuesta a los agonistas β_2 -adrenérgicos (evidencia A).
5. Para las exacerbaciones graves que no responden al tratamiento señalado anteriormente, se considerarán los glucocorticoides inhalados en dosis múltiples o el sulfato de magnesio (i.v.) con la finalidad de reducir la intubación, pero sin retrasarla (evidencia B).

ALERTA:

Recomendaciones indispensables para la prevención, el manejo y el tratamiento correctos de la exacerbación asmática:

1. La **prevención** de la exacerbación se fundamenta en la medición objetiva del nivel de control habitual del asma, el empleo constante de fármacos preventivos antiinflamatorios (glucocorticoides inhalados) y la educación del paciente.
2. La **evaluación de la exacerbación** asmática de forma objetiva (nivel de FEV_1 o FEM) permite determinar su gravedad inicial (evaluación estática) y en consecuencia ajustar el tratamiento.
3. La **respuesta al tratamiento** se determinará mediante medidas repetidas de la función pulmonar, FEV_1 o FEM (evaluación dinámica).
4. El **tratamiento** debe iniciarse de forma inmediata e incluirá bajas concentraciones de O_2 , dosis múltiples de broncodilatadores inhalados de acción rápida (preferentemente en IDM) y glucocorticoides sistémicos.
5. El manejo diagnóstico y terapéutico de la **exacerbación en el niño** no difiere sustancialmente de la del adulto. Lógicamente, las mediciones de la función pulmonar dependerán de la edad del niño, y las dosis de los fármacos se ajustarán a su peso.

Bibliografía

1. Rodrigo Gorina GJ, Plaza Moral V. Características clínicas de la agudización grave del asma en Latinoamérica y España. Similitudes y diferencias (Proyecto EAGLE). En: Plaza V, Rodrigo GJ, eds. Asma aguda. Barcelona: Ergón; 2007; 109-125.
2. Rodrigo GJ. ¿Están verdaderamente basadas en la evidencia las guías sobre el asma? Un análisis crítico. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 81-86.
3. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. Chest. 2004; 125: 1.081-1.102.
4. 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; 156: 889-893.
5. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 594-599.
6. Martínez-Moragón EM, Perpiñá A, Belloch A, De Diego A, Martínez-Francés ME. Percepción de la disnea durante la broncoconstricción aguda en los pacientes con asma. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 67-73.
7. 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: 329-333.
8. 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: 1.804-1.809.
9. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002; 19: 846-852.
10. Antó JM, Sunyer JM. Epidemic asthma. En: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, eds. Difficult asthma. Londres: Martin Dunitz Ltd, 1999; 333-340.
11. Woodruff PG, Edmond SD, Singh AK, Camargo CA. Sudden-onset acute asthma: clinical features and response to therapy. Acad Emerg Med. 1998; 5: 695-701.
12. Rodrigo G, Rodrigo C. Rapid-onset attack: a prospective study cohort about characteristics and response to emergency department treatment. Chest. 2000; 118: 1.547-1.552.
13. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. Pediatr Pulmonol. 2000; 29: 264-269.
14. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, Valiño López P, Vereá Hernando H. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 256-262.
15. Gartner S, Cobos N, Pérez Yarza E, Moreno A, Liñán S, De Frutos C. Estudio comparativo de la eficacia de deflazacor frente a prednisolona en el tratamiento de la crisis asmática moderada. An Pediatr (Barc). 2004; 61: 207-212.
16. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, et al. Surveillance for asthma. United States, 1980-1999. MMWR CDC Surveill Summ. 2002; 51: 1-13.
17. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 787-793.
18. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Brugues J. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J. 1998; 12: 1.322-1.326.
19. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States 1985-1994. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 493-499.
20. Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. J Asthma. 2005; 42: 373-378.
21. Plaza V, Serra-Batlles J, Morejón E, Comella A, Brugués J. Características clínicas y morbilidad en el asma estable. Análisis descriptivo del asma en una comunidad mediterránea. Arch Bronconeumol. 1997; 33: 457-461.
22. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, De Marco R. International variations in asthma treatment compliance. Eur Respir J. 1999; 14: 288-294.
23. Louis R, Lau LCK, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 9-16.
24. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 937-944.
25. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. Chest. 2002; 121: 1.407-1.413.
26. Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, Shinar CM, Aelony Y, Aharonian H, et al. Risk factors for near-fatal asthma. Chest. 2004; 126: 1.138-1.146.
27. Plaza V, Serra-Batlles J, Comella A, Badiola C. Differences in asthma clinical outcomes according to the initial severity. J Asthma. 2005; 42: 207-211.
28. Skobelloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. JAMA. 1992; 268: 3.437-3.440.
29. Martínez-Moragón E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Gáldiz JB, López-Viña A, et al. Near-fatal asthma related to menstruation. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 242-244.
30. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. Proc Am Thorac Soc. 2004; 1: 99-104.
31. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 303-306.
32. Hales S, Lewis S, Slater T, Crane J, Pearce N. Prevalence of asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. Environ Health Perspect. 1998; 106: 607-610.
33. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. Epidemiology. Thorax. 2006; 61: 722-728.
34. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1.330-1.334.
35. 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: 902-907.
36. Juniper EF, Severson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005; 99: 553-558.
37. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Lim JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 59-65.
38. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 549-556.
39. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). J Asthma. 2007; 44: 867-872.
40. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, González Broin M, Contrera M, Piñeyro L. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the Asthma Control Test. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100: 17-22.
41. Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Blanc PD. Perceived control of asthma and quality of life among adults with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 251-258.

42. Calfee CS, Katz PP, Yelin EH, Iribarren C, Eisner MD. The influence of perceived control of asthma on health outcomes. *Chest*. 2006; 130: 1.312-1.318.
43. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, Osman LM, Brice K, Massol J, et al. Asthmatic patients' poor awareness of inadequate disease control: a pharmacy-based survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98: 146-152.
44. 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. *Thorax*. 1999; 54: 103-107.
45. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004; 59: 922-924.
46. 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: 490-496.
47. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1.043-1.051.
48. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 866-869.
49. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Brading P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1.715-1.721.
50. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*. 1999; 54: 108-114.
51. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*. 2001; 119: 1.322-1.328.
52. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Exhaled nitric oxide. A predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005a; 172: 453-459.
53. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005b; 352: 2.163-2.173.
54. Jones SJ, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 738-743.
55. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukani N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 645-650.
56. Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutiérrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006; 129: 1.492-1.499.
57. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 260-267.
58. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 473-478.
59. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1.693-1.722.
60. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest*. 2002; 122: 2.217-2.223.
61. FitzGerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations. 4: Prevention. *Thorax*. 2006; 61: 992-999.
62. 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: 344-350.
63. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361: 1.071-1.076.
64. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 1.481-1.488.
65. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1.405-1.411.
66. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-844.
67. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax*. 2005; 60: 730-734.
68. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 245-251.
69. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 déjà vu. *Chest*. 2006; 129: 3-5.
70. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiñá M, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax*. 2003; 58: 204-210.
71. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMab-E25 Study Group*. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1.966-1.973.
72. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18: 254-261.
73. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JW, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1.519-1.528.
74. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2.040-2.052.
75. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 129-136.
76. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005; 26: 819-828.
77. Rabe KF, Aizenza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo U. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744-753.
78. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemière C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006; 27(3): 483-494.
79. 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.
80. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, et al. Combination therapy with a long-acting b-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 228-234.

81. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ*. 2003; 327: 891.
82. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 969-974.
83. Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misirligil Z. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *J Asthma*. 2004; 41: 279-283.
84. Christy C, Aligne CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 734-735.
85. Sheikh A, Alves A, Dhama S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002. Issue 1. Art. CD002165. DOI: 10.1002/14651858.CD002165.
86. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 62(2): CD001117.
87. 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: 1.308-1.319.
88. Janson SL, Fahy JV, Covington JK, Paul SM, Gold WM, Boushey HA. Effects of individual self management education on clinical, biological, and adherence outcomes in asthma. *Am J Med*. 2003; 115: 620-626.
89. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med*. 1995; 70: 957-960.
90. Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir Med*. 2000; 94: 2-9.
91. Adams RJ, Boath K, Homan S, Campbell DA, Ruffin RE. A randomized trial of peak-flow and symptom-based action plans in adults with moderate-to-severe asthma. *Respirology*. 2001; 6: 297-304.
92. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130 (1 Supl): S65-S72.
93. Douglass J, Aaroni R, Goeman D, Stewart K, Sawyer S, Thien F, et al. A qualitative study of action plans for asthma. *BMJ*. 2002; 324: 1.003-1.005.
94. Hopman WN, Garvey N, Olajos-Clow J, White-Markham A, Lougheed MD. Outcomes of asthma education: results of a multisite evaluation. *Can Respir J*. 2004; 11: 291-297.
95. Lahdensuo A. Guided self management of asthma –How to do it. *BMJ*. 1999; 319: 759-760.
96. 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: 333-348.
97. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 12-18.
98. Smith JR, Mugford M, Holland R, Candy B, Noble MJ, Harrison BD, et al. A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma. *Health Technol Assess*. 2005; 9: 1-182.
99. Ten Brinke AT, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schimdt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005; 26: 812-818.
100. Serrano J, Plaza V, Sureda B, De Pablo J, Picado C, Bardagi S, et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2006; 28: 296-302.
101. Côté J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 63: 1.415-1.419.
102. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004; 59: 94-99.
103. Edmond SD, Reed CR, Graff LG, Clark S, Camargo CA. Asthma education in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2000; 36: 2.004-2.011.
104. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax*. 2002; 57: 869-874.
105. Emerman CL, Cydulka R. Effect of pulmonary function test on the management of acute asthma. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 2.225-2.228.
106. Dahlén I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2002; 122: 1.633-1.637.
107. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 24-33.
108. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of β -agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992; 326: 501-506.
109. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax*. 2002; 57: 1.034-1.039.
110. Teerlink CC, Hegewald MJ, Cannon-Albright LA. A genealogical assessment of heritable predisposition to asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 865-870.
111. McFadden ER, Kisser R, De Groot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med*. 1973; 288: 221-225.
112. Nowak RM, Pensier MI, Sarkar DD, Anderson JA, Kvale PA, Ortiz AE, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV₁ admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med*. 1982; 11: 64-69.
113. Rodrigo G, Rodrigo C. Assessment of the patient with acute asthma in the emergency department. A factor analytic study. *Chest*. 1993; 104: 1.325-1.328.
114. Silverman RA, Flaster E, Enright PL, Simonson SG. FEV₁ performance among patients with acute asthma. Results from a multicenter clinical trial. *Chest*. 2007; 131: 164-171.
115. Pearson MG, Spence DP, Ryland I, Harrison BD. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. *British Thoracic Society Standards of Care Committee*. *BMJ*. 1993; 307: 659.
116. Jay GD, Onuma K, Davis R, Chen MH, Mansell A, Steele D. Analysis of physician ability in the measurement of pulsus paradoxus by sphygmomanometry. *Chest*. 2000; 118: 348-352.
117. Gill M, Walker S, Khan A, Green SM, Kim L, Gray S, et al. Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad Emerg Med*. 2005; 12: 579-586.
118. Rodrigo G, Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med*. 1997; 15: 8-13.
119. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest*. 1998; 113: 593-598.
120. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response in acute asthma patients in the emergency department. *Chest*. 1998; 114: 1.016-1.021.
121. McCarren M, Zalenski RJ, McDermott M, Kaur K. Predicting recovery from acute asthma in an emergency diagnostic and treatment unit. *Acad Emerg Med*. 2000; 7: 28-35.

122. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 1.847-1.853.
123. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 1.842-1.846.
124. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 41-47.
125. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest.* 2005; 127: 335-371.
126. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 2. Art. CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub2.
127. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001. Issue 1. Art. CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
128. Kolbe J, Fergusson W, Garret J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax.* 1998; 53: 241-247.
129. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest.* 2000; 117: 728-733.
130. Rodrigo GJ, Rodríguez-Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen in pACO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma. A randomized trial. *Chest.* 2003; 124: 1.312-1.317.
131. Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L, McFadden ER. Observations of the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 545-548.
132. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001. Issue 1. Art. CD002988. DOI: 10.1002/14651858.CD002988.
133. 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: 1.036-1.041.
134. 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: 160-165.
135. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003b. Issue 4. Art. CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
136. Boonsawat W, Charoenratanakul S, Pothirat C, Sawanyawisuth K, Seearmroongruang T, Bengtsson T, et al. Formoterol (OXIS®) Turbuhaler® as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med.* 2003; 97: 1.067-1.074.
137. 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: 139-147.
138. Rubinfeld AR, Scicchitanow R, Hunt A, Thompson PJ, van Nooten A, Selroos O. Formoterol Turbuhaler® as reliever medication in patients with acute asthma. *Eur Respir J.* 2006; 27: 735-741.
139. Najafizadeh K, Sohrab Pour H, Ghadyanee M, Shiehorteza M, Jamali M, Majdzadeh S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the role of formoterol in the management of acute asthma. *Emerg Med J.* 2007; 24: 317-321.
140. Nowak R, Eremmer CH, Hanrahanc JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 259-267.
141. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 217-222.
142. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005; 60: 740-746.
143. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the Emergency Department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest.* 1999; 116: 285-295.
144. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 3. Art. CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
145. 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: 2.201-2.203.
146. O'Driscoll BR, Kalra S, Pickering CAC, Carroll KB, Woodcock AA, Wilson M. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet.* 1993; 341: 324-327.
147. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of «abruptly stopping» with «tailing off» oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med.* 1995; 89: 101-104.
148. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest.* 2006; 130: 1.301-1.311.
149. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000. Issue 1. Art. CD001490. DOI: 10.1002/14651858.CD001490.
150. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma. A multicenter randomized controlled trial. *Chest.* 2002; 122: 489-497.
151. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulphate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 4. Art. CD003898. DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub4.
152. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Is there a place for nebulized magnesium sulfate in the treatment of acute asthma? A systematic review. *Curr Ther.* 2006; 1: 181-185.
153. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000. Issue 4. Art. CD002742. DOI: 10.1002/14651858.CD002742.
154. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 4. Art. CD002884. DOI: 10.1002/14651858.CD002884.pub2.
155. Camargo CA, Smithline HA, Malice MO, Green SA, Reiss TF. Randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 528-533.
156. Cylly AC, Kara A, Ozdemir T, Ogus C, Gulkesen KH. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med.* 2003; 97: 533-536.
157. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrel DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1.589-1.600.
158. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. *BMJ.* 1996; 312: 79-82.
159. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest.* 2003; 123: 1.018-1.025.
160. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J.* 1996; 3: 322-324.
161. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129: 385-387.

162. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 870-874.
163. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1.403-1.406.
164. Mehta SV, Parkin PC, Stephens D, Keogh KA, Schuh S. Oxygen saturation as a predictor of prolonged, frequent bronchodilator therapy in children with acute asthma. *J Pediatr.* 2004; 145: 641-645.
165. Keogh KA, Macarthur C, Parkin PC, Stephens D, Arseneault R, Tennis O, et al. Predictors of hospitalization in children with acute asthma. *J Pediatr.* 2001; 139: 273-277.
166. Pavón D, Castro-Rodríguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 27: 423-427.
167. Castro-Rodríguez 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: 172-177.
168. Carl JC, Myers TR, Kirchner HL, Kerckmar CM. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr.* 2003; 143: 731-736.
169. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics.* 1993; 92(4): 513-583.
170. 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.
171. Mitra A, Bassler D, Watts K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 2. Art. CD001276. DOI: 10.1002/14651858.
172. Smith SR, Batty BH, Hodge D. Validation of the pulmonary score. An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med.* 2002; 9: 99-104.
173. Rhanana MS, Geilen RP, Singui S, Van der Akker M, Chavannes NH. Which clinical signs and symptoms predict hypoxemia in acute childhood asthma? *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 771-775.
174. Carroll W, Lenney W. Drug therapy in the management of acute asthma. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2007; 92: 82-86.
175. Ralston ME, Euwema MS, Knecht KR. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol combined with ipratropium bromide in acute pediatric asthma: a randomized controlled trial. *J Emerg Med.* 2005; 29: 29-35.
176. Ávila-Castañón L, Casas-Becerra B, Del Río-Navarro BE, Velázquez-Armenta Y, Sierra-Monge JLL. Formoterol vs albuterol administered via Turbuhaler® system in the emergency treatment of acute asthma in children. *Allergol Immunopathol.* 2004; 32: 18-20.
177. Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Vázquez Ronco MA, Pijoan Zubizarreta JL. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis de asma. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 217-222.
178. Becker JM, Aroraq A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. 1999; 103: 586-590.
179. Bradshaw TA, Matusiewicz SP, Crompton GK, Innes JA, Greening AP. Intravenous magnesium sulphate provides no additive benefit to standard management in acute asthma. *Respir Med.* 2008; 102: 143-149.
180. Zorc JJ, Scarfone RJ, Li Y, Hong T, Harmelin M, Grunstein L. Scheduled follow-up after a pediatric emergency department visit for asthma: a randomized trial. *Pediatrics.* 2003; 111: 495-502.

