

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y EN LA EXACERBACIÓN ASMÁTICA

M^a Ángeles Ruiz Cobos, M^a Belén Arnalich Jiménez, Álvaro Casanova Espinosa

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances experimentados en el tratamiento del asma durante las últimas décadas, en la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad. Las guías nacionales e internacionales coinciden en que es posible alcanzar el control del asma, durante largos períodos, si se elige el tratamiento farmacológico idóneo; se evitan los factores desencadenantes de las crisis; se educa al paciente para hacer frente a su enfermedad y, se supervisa y adecúa la atención sanitaria que recibe el paciente⁽¹⁻³⁾. Por tanto, los objetivos del tratamiento del asma no solo deben ir encaminados a alcanzar el control actual, minimizando las manifestaciones clínicas y funcionales, sino también a evitar el deterioro del paciente a largo plazo (riesgo futuro) previniendo las exacerbaciones, la pérdida progresiva de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento⁽²⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA

Los fármacos que se utilizan en el asma y que se comentan en adelante se clasifican según su forma de actuar en dos grupos. En primer lugar, los fármacos de mantenimiento o controladores que actúan sobre la inflamación y que, utilizados a diario, son capaces de mantener la enfermedad estable a largo plazo. En este grupo se incluyen los glucocorticoides inhalados (GCI), los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (LABA), los modificadores de los leucotrienos, las teofilinas, los anticuerpos monoclonales anti-IgE, los glucocorticoides sistémicos y las cromonas⁽¹⁾. En segundo lugar, los fármacos de alivio también denominados de rescate, que actúan como broncodilatadores

de acción rápida y que se utilizan de forma puntual para aliviar los síntomas o como primera elección en las exacerbaciones. En este grupo se incluyen los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (SABA), los anticolinérgicos inhalados de acción corta, las teofilinas y los glucocorticoides sistémicos⁽⁴⁾.

Fármacos de mantenimiento (controladores o preventivos) *Glucocorticoides inhalados (GCI)*

Los GCI utilizados solos o en combinación con otros fármacos se consideran en el momento actual la base del tratamiento del asma. Actúan fijándose a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos de las células diana, bloqueando la transcripción genética de diversos mediadores de la inflamación e inhibiendo sus efectos^(4,5). Diferentes estudios han demostrado su eficacia reduciendo los síntomas de asma, el grado de hiperrespuesta bronquial, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y las muertes por asma, a la vez que mejoran la calidad de vida y la función pulmonar^(1,2).

Los glucocorticoides disponibles para su administración por vía inhalada son beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida, flunisolida y mometasona. Los diferentes tipos de GCI difieren en potencia y biodisponibilidad, pero la trascendencia clínica de este hecho es muy escasa cuando se usan a dosis equipotentes^(1,6). En la tabla 1 se especifican las dosis recomendadas y las equivalencias.

En general, la curva dosis-respuesta de cualquiera de los GCI disponibles tiende a aplanarse a dosis altas, lo que sugiere que el beneficio terapéutico se logra con estos fármacos a dosis relativamente bajas (equivalentes a 400

TABLA 1. Dosis equipolentes de los GCI en el adulto

Fármaco	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona HFA	200-500	> 500-1.000	> 1.000-2.000
Budesonida	200-400	401-800	> 800-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	> 500-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	> 320-1.280
Mometasona	200	400-800	> 800-1.200

Modificado de referencia 1. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>.

µg/día de budesonida), mientras que las dosis más elevadas no solo, no aportan beneficios terapéuticos, sino que producen más efectos secundarios⁽¹⁾. Por otro lado, que existen variaciones individuales en la respuesta a los GCI inhalados y que algunos pacientes requieren dosis mayores para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Además, algunos estudios aislados han sugerido que, con dosis mayores de GCI se prevenían mejor las exacerbaciones⁽⁷⁾. Estas observaciones se han relacionado con una susceptibilidad individual en la respuesta a estos fármacos debida, entre otros factores, a la existencia de diferentes fenotipos asmáticos⁽⁸⁾.

Los GCI se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios que suelen depender de la dosis y rara vez aparecen con dosis diarias de 400 µg/día de budesonida o su equivalente^(1,4,5). Los efectos adversos más frecuentes son los locales como la disfonía, la candidiasis oral o la tos irritativa, cuya incidencia disminuye con los enjuagues de la boca y faringe tras cada inhalación, el uso de cámaras espaciadoras, o el empleo de dispositivos de inhalación, que reducen el depósito orofaríngeo. Entre los efectos secundarios sistémicos se incluyen la supresión adrenal, la osteoporosis, las cataratas, el glaucoma y la atrofia cutánea^(1,4,5).

Los GCI también son efectivos en el tratamiento de las crisis asmáticas. Se ha podido demostrar que la combinación de altas dosis de GCI, junto con salbutamol, ofrece una mayor broncodilatación que la administración de salbutamol de forma aislada, confirmando be-

neficios adicionales a la adición de glucocorticoides sistémicos, principalmente en pacientes con crisis de asma más severas. Sin embargo, se necesitan más estudios para documentar el papel de los GCI en este campo⁽⁹⁾.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (LABA)

Los LABA son fármacos que actúan activando de forma selectiva los receptores adrenérgicos β_2 de la célula, incrementando el AMP cíclico intracelular y produciendo la relajación del músculo liso bronquial. Además, disminuyen la permeabilidad vascular, modulan la liberación de mediadores inflamatorios desde los mastocitos (histamina, leucotrienos y PG-D4) y mejoran el aclaramiento mucociliar⁽⁵⁾.

En este grupo se incluyen salmeterol, formoterol e indacaterol. La duración de la broncodilatación que producen se debe a su naturaleza lipofílica que les permite mantenerse disueltos en la capa lipídica de la membrana plasmática y liberarse lentamente, asegurando el bloqueo prolongado del receptor. Respecto a la rapidez de acción, se relaciona con la eficacia intrínseca del fármaco^(4,5,10).

Los agonistas β_2 -adrenérgicos son fármacos seguros y, por lo general, bien tolerados y sus efectos secundarios son infrecuentes: taquicardia y temblores musculares, que suelen desaparecer con la administración prolongada; nerviosismo, cefaleas, prolongación del intervalo QT, arritmias, hipocalcemia, hiperglucemia y broncoconstricción paradójica⁽¹⁾.

Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia en el paciente con asma. Diversos estudios pusieron de manifiesto un aumento de la mortalidad en pacientes asmáticos tratados con salmeterol, sobre todo cuando éste se utilizaba sin GCI asociado^(11,12). Esta observación se ha relacionado con la falta de tratamiento antiinflamatorio concomitante⁽¹³⁾ y ha determinado que, de forma generalizada, en las diferentes recomendaciones y guías de manejo del asma se advierte del riesgo de utilizar los LABAs en monoterapia en esta enfermedad⁽¹⁻³⁾.

Por otro lado, se ha podido demostrar que los LABA son los fármacos más eficaces de los que se combinan con los GCI. Diferentes estudios demostraron que añadir un LABA al tratamiento en pacientes mal controlados con dosis bajas o medias de GCI mejoraba la función pulmonar y reducía los síntomas, el uso de medicación de rescate y el número de exacerbaciones, alcanzándose el control del asma en más pacientes, de forma más rápida y con menos dosis de GCI que cuando administraban GCI solos^(14,15). Es por eso que la combinación GCI + LABA a día de hoy, constituye la primera elección del tratamiento desde el escalón 3 del esquema terapéutico en la mayoría de las guías.

Combinaciones de corticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (LABA)

Por otro lado, diferentes estudios demostraron los beneficios de la terapia combinada en un mismo dispositivo frente a la administración de ambas sustancias por separado⁽¹⁶⁾. Además, la administración de la combinación GCI y LABA en un mismo dispositivo favorece la adherencia al tratamiento⁽¹⁷⁾ y evita el riesgo de la monoterapia. En estas últimas décadas se han desarrollado diferentes dispositivos de inhalación que combinan GCI y LABA. Las combinaciones disponibles en el mercado actual son fluticasona-salmeterol, budesonida-formoterol y beclometasona ultrafina-formoterol, en diferentes dosis y dispositivos de inhalación, tanto en polvo seco (las dos primeras), como en car-

tuchos presurizados (fluticasona-salmeterol y beclometasona ultrafina-formoterol).

Debido al rápido inicio de acción del formoterol, la combinación budesonida-formoterol puede utilizarse como medicación de mantenimiento y a demanda al mismo tiempo^(1,2). Ninguna de las combinaciones disponibles en el mercado debe ser utilizada a demanda sin que el paciente reciba de forma concomitante la misma medicación de control^(4,5).

Antileucotrienos (ALT)

Los cisteinil-leucotrienos son el resultado de la acción de la 5-lipooxigenasa, sobre el ácido araquidónico liberado por diferentes células inflamatorias ante determinados estímulos antigénicos. Al unirse a sus receptores específicos desencadenan broncoconstricción, secreción de moco, exudación plasmática y reclutamiento de eosinófilos. Existen dos tipos de ALT, los que actúan como antagonistas de los receptores cisteinil-leucotrienos (montelukast, pranlukast y zafirlukast) y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa (zileuton)^(4,5). Su vía de administración es oral.

A los ALT se les atribuyen propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras de moderada potencia, contribuyendo a mejorar la tos, la función pulmonar y a reducir el número de exacerbaciones. Debido a su efecto antiinflamatorio, disminuye los niveles de eosinófilos en sangre y en esputo inducido. Además, en los últimos años se ha descrito un posible efecto sobre el remodelado en el asma⁽¹⁸⁾. Su eficacia es menor que la de dosis bajas de GCI cuando se administran solos⁽¹⁹⁾ pero su acción antiinflamatoria se potencia cuando se administran en asociación. Como tratamiento añadido, hacen posible que se reduzcan las dosis GCI mejorando el control de la enfermedad⁽²⁰⁾, aunque no se debe olvidar que la asociación GCI-ALT es menos eficaz que la asociación GCI-LABA⁽²¹⁾.

También se ha observado que los ALT pueden ser especialmente eficaces en pacientes con asma inducida por el ácido acetil salicílico o por el ejercicio y, más recientemente, se ha sugerido una mayor eficacia en pacientes

asmáticos con obesidad⁽²²⁾ y en aquellos asmáticos que continúan fumando⁽²³⁾. Además, tienen una particular acción beneficiosa sobre la rinitis que acompaña al asma, por lo que se han incluido como alternativa en el tratamiento de la rinitis en las últimas guías publicadas^(1,2,24).

Los ALT son fármacos seguros y bien tolerados, aunque es preciso tener en cuenta que zarflucast puede afectar a la función hepática. Por otro lado, la posible asociación descrita del tratamiento con montelukast y el síndrome de Churg-Strauss⁽²⁵⁾ sigue siendo controvertida y, aunque se ha argumentado que podría deberse a la manifestación de la enfermedad preexistente tras la disminución o suspensión del tratamiento con esteroides orales, sigue debatiéndose la posibilidad de una asociación causal⁽²⁶⁾.

Anticuerpos anti-IgE (omalizumab)

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente a la IgE que actúa uniéndose de forma selectiva al dominio Cε3 de la IgE libre, impidiendo su unión a los receptores celulares de alta afinidad (FcεR1), situados en la superficie de los mastocitos y basófilos, evitando así, la degranulación y liberación de mediadores inflamatorios y broncoconstrictores.

Los ensayos disponibles sobre eficacia clínica y la seguridad demuestran que omalizumab reduce las dosis requeridas de GCI, el número de exacerbaciones y de hospitalizaciones y, mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes asmáticos graves^(4,27).

Omalizumab está indicado en la actualidad como tratamiento adicional, en pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento correcto y del cumplimiento de la medicación con dosis altas de GCI en combinación con un LABA y un ALT, mayores de 12 años, sensibilizados al menos a un alérgeno perenne y con cifras de IgE entre 30 y 1.500 UL/ml^(28,29).

Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas dependiendo de la dosis que se calcula, en función de las cifras de IgE total

en suero y del peso del paciente. Los efectos adversos son poco frecuentes y, principalmente, locales (en la zona de la inyección subcutánea). Se han descrito casos de urticaria y anafilaxia (1-2/1.000 pacientes tratados). Como medidas de seguridad, debido a que el 75 % de las reacciones anafilácticas ocurrieron en las 2 horas siguientes a las 3 primeras dosis, se recomienda la monitorización durante las 2 horas posteriores a las 3 primeras dosis y durante media hora después de las subsiguientes. Esta medida preventiva es muy aconsejable⁽⁴⁾.

Metilxantinas

Las metilxantinas (teofilina y mepifilina) son inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa que actúan impidiendo la degradación del AMPc intracelular, favoreciendo así, su efecto broncodilatador. También se les atribuye un modesto efecto antiinflamatorio⁽³⁰⁾. Su eficacia es menor que la de los GCI a dosis bajas y, aunque añadidos a éstos, inducen una mejoría en la función pulmonar⁽³¹⁾ son menos eficaces que los LABAs cuando se combinan con GCI^(17,32). En el momento actual, su empleo ha quedado relegado a los escalones finales del tratamiento y siempre como fármaco a añadir, debido a su estrecho margen terapéutico y su perfil de seguridad y tolerancia^(4,5).

Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos suprimen, controlan y revierten la inflamación bronquial, incrementan el número y la sensibilidad de los receptores β₂-adrenérgicos, e inhiben la migración y función de las células inflamatorias, especialmente la de los eosinófilos. Su uso a largo plazo conlleva importantes efectos secundarios como osteoporosis secundaria, diabetes metaesteroidea, supresión adrenal, obesidad, cataratas, glaucoma, depresión, atrofia de la piel y estrías cutáneas, debilidad muscular, hipertensión, úlcera péptica, y síndrome de Cushing^(4,5).

Como medicación de mantenimiento a largo plazo, solo deben utilizarse en los pacientes con asma de control difícil y una vez agotadas

otras posibilidades terapéuticas. Se prefieren las preparaciones orales a las parenterales⁽¹⁾. En cuanto a su manejo práctico, la dosis se debe reducir lo más rápidamente posible hasta su interrupción y se debe tratar preventivamente la osteoporosis cuando se administran de forma prolongada⁽³⁾.

Cromonas

Otros fármacos como las cromonas (cromoglicato disódico y el nedocromil sódico), de eficacia significativamente inferior a la de los GCI han caído en desuso y tienen, hoy día, un papel muy limitado en el tratamiento del asma⁽¹⁾. Constituyen la segunda elección en el asma inducida por el ejercicio y también pueden utilizarse ante una exposición inevitable a algún alérgeno conocido^(1,2).

Anticolinérgicos de acción prolongada

Los anticolinérgicos actúan bloqueando la unión de la acetilcolina (ACh) a los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial, induciendo la broncodilatación por disminución del tono vagal. Tradicionalmente, la ACh no se ha considerado un regulador de la inflamación de la vía aérea aunque esta visión se ha cambiado en los últimos años, y existen evidencias que demuestran que el sistema colinérgico no neuronal está presente en las células inflamatorias de la vía aérea⁽³³⁾. Algunos estudios recientes han objetivado la eficacia del anticolinérgico de acción prolongada tiotropio, como terapia añadida al resto de tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador en el asma⁽³⁴⁻³⁶⁾. Así, se ha sugerido que podría estar indicado en casos de asma grave, con obstrucción crónica al flujo aéreo y, preferentemente, con predominio de inflamación neutrofílica, y en casos de asociación con la EPOC.

Inmunoterapia hiposensibilizante

La guía española para el manejo del asma (GEMA) establece su indicación en los escalones terapéuticos 2 a 4, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, clínicamen-

te relevante, y con una técnica de realización correcta. La inmunoterapia 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 pobre respuesta al tratamiento. Su vía de administración es subcutánea o sublingual⁽³⁷⁾.

Fármacos de alivio o de rescate Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (SABA)

En España sólo hay comercializados 2 fármacos de este grupo: salbutamol y terbutalina. El efecto de los SABA se inicia a los 3-5 minutos de su administración, con un pico a los 30-90 minutos, finalizando su acción a las 4-6 horas. Sus efectos secundarios son similares a los que se han indicado para los β_2 -adrenérgicos de acción prolongada⁽⁵⁾.

Estos fármacos son el tratamiento de elección para el alivio puntual de los síntomas en todos los escalones de tratamiento, en las exacerbaciones y en la prevención de los síntomas inducidos por el ejercicio^(1,2). No se recomienda el uso de un SABA de forma pautada a largo plazo como tratamiento de mantenimiento. Un aumento de su utilización alerta de la necesidad de revisar el tratamiento de base⁽¹⁾. El uso continuado de un SABA puede provocar tolerancia al efecto broncodilatador, incluso en presencia de un tratamiento con GCI.

Anticolinérgicos de acción corta

Los anticolinérgicos de acción rápida utilizados para el asma son el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio. Como broncodilatador de rescate son menos efectivos que los β_2 -adrenérgicos y su efecto es más lento. Aunque su comienzo de acción aparece a los 5 minutos de la administración, necesita entre 30-60 minutos para alcanzar su efecto máximo. El bromuro de ipratropio es el anticolinérgico con el que más experiencia existe, presenta rapidez de acción y puede adminis-

trarse por vía inhalada. Están especialmente indicados como medicación de alivio como alternativa a los β_2 -adrenérgicos de corta duración en pacientes que presentan efectos secundarios importantes con éstos^(1,2).

Algunos estudios han mostrado que, durante las crisis, la administración precoz de un anticolinérgico asociado a los β_2 -adrenérgicos puede proporcionar un beneficio adicional como broncodilatador y reducir de forma significativa los ingresos hospitalarios tanto en población adulta como en pediátrica^(38,39). Este beneficio sobre todo se observa en las exacerbaciones graves y muy graves⁽⁴⁰⁾. Trabajos más recientes sugieren que la triple administración de bromuro de Ipratropio, flunisonida y salbutamol a altas dosis produce un efecto beneficioso adicional, mejorando la función pulmonar, sobre todo en pacientes con FEV₁ menor del 30 % del valor teórico⁽⁴¹⁾.

Aunque los efectos secundarios de los anticolinérgicos son poco frecuentes, puede aparecer, sequedad de boca, molestias faríngeas, cefaleas, estreñimiento, retención urinaria o aumento de la presión intraocular (hay que tener una especial precaución en los pacientes con glaucoma).

Teofilinas de acción corta

En la actualidad no se recomienda la administración de teofilinas en el tratamiento de la crisis asmática debido a que produce importantes efectos adversos, sin beneficios añadidos al tratamiento estándar^(1,3).

Glucocorticoides sistémicos

Estos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones graves y moderadas, previniendo la progresión de la crisis, reduciendo los reingresos en urgencias, las hospitalizaciones y la mortalidad, cuando se administran dentro de la primera hora de atención en el servicio de urgencias⁽⁴²⁾.

Los glucocorticoides sistémicos pueden administrarse, tanto por vía parenteral como oral. Los glucocorticoides orales son, general-

mente, tan eficaces como los administrados por vía parenteral, sin que varíe el pronóstico o la función pulmonar. Requieren al menos 4 horas para producir una mejoría clínica y es la vía de administración recomendada por ser la más barata.

Sistemas de inhalación

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento del asma pueden ser administrados por diferentes vías, inhalada, oral o parenteral. La ventaja que aporta la vía inhalada es que el fármaco llega directamente a la vía aérea en altas concentraciones con menos riesgos de efectos sistémicos.

La medicación inhalada está disponible en diferentes sistemas de inhalación.

1. Los inhaladores de cartucho presurizado (pMDI) que producen partículas entre 2 y 4 μ . Estos sistemas tienen la ventaja de reducir el depósito oral y el correspondiente mayor depósito pulmonar⁽¹⁾ y el inconveniente de precisar de un buen entrenamiento para coordinar la inhalación y la activación del dispositivo. Para pacientes con problemas de coordinación, existen cámaras de inhalación que se acoplan a los cartuchos presurizados y permiten mejorar su eficacia.
2. Dispositivos de polvo seco (partículas entre 1 y 2 μ), son más fáciles de utilizar y requieren menos coordinación pero un flujo inspiratorio mayor⁽¹⁾. En pacientes con flujo inspiratorio por debajo de 30 l/min se recomienda el empleo de inhaladores de cartucho presurizado (con o sin cámara espaciadora) o nebulizadores^(1,2).
3. Nebulizados mediante un compresor neumático o tipo *jet* (de alto flujo, entre 10 y 12 l/min, o de bajo flujo, entre 6-7 l/min) y ultrasónicos. La vía nebulizada se recomienda además de en los niños y en los ancianos; en la crisis asmática grave, debido a la agitación o el distrés respiratorio que presentan estos enfermos⁽⁵⁾, o a la dificultad en la coordinación para el manejo del inhalador MDI.

TABLA 2. Tratamiento escalonado del asma

Escalón terapéutico	Primera opción	Alternativa
Escalón 1	SABA a demanda	
Escalón 2	GCI a dosis baja	ALT
Escalón 3	GCI a dosis baja + LABA	GCI a dosis medias GCI a dosis baja + ALT
Escalón 4	GCI a dosis media + LABA	GCI a dosis media + ALT
Escalón 5	GCI a dosis altas + LABA	
Escalón 6	Añadir: ALT y/o teofilinas y/o omalizumab	
	GCI a dosis altas + LABA + GCO	
	Añadir: ALT y/o teofilinas, y/o omalizumab	

**Modificado de referencia 2. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>. SABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina); LABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (salmeterol, formoterol); GCI: glucocorticoides inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida); GCO: glucocorticoides orales; ALT: antileucotrienos (montelukast, zafirlukast).*

TRATAMIENTO DEL ASMA ESTABLE

Esquema del tratamiento escalonado del asma

De forma generalizada, las guías de tratamiento del asma^(1-3,42) proponen una estrategia del tratamiento escalonado ajustado al nivel de control, que consiste en incrementar la dosis o el número de fármacos hasta conseguir el control y, una vez alcanzado y mantenido en el tiempo (aproximadamente, de 3 a 6 meses), reducir de forma progresiva la dosis o el número de fármacos, para mantener al paciente controlado con la mínima medicación posible. Aunque el número de escalones terapéuticos puede variar de una a otra guía, no hay diferencias significativas entre ellas (Tabla 2).

La terapia inicial de mantenimiento debe instaurarse en función de la gravedad o del grado de control de la enfermedad cuando el paciente ya esté recibiendo un tratamiento. El escalón inicial, en la mayoría de los pacientes que no han recibido tratamiento previo y tienen síntomas de asma persistente, es el escalón 2, pero si el paciente se encuentra muy sintomático o acude para su valoración inicial tras una crisis, debe considerarse la prescripción de una pauta corta de glucocorticoides

sistémicos junto con GCI o la combinación (escalón 3), con el objeto de alcanzar el control lo antes posible⁽⁴⁾.

Durante el seguimiento, el tratamiento se irá modificando, según el control alcanzado en cada revisión. Si un paciente no está controlado, se debe subir de escalón de forma rápida para alcanzarlo y, cuando lleva al menos tres meses bien controlado se podría bajar un escalón. Si el paciente está parcialmente controlado, habría que considerar un incremento en el tratamiento valorando los riesgos y beneficios, y teniendo en cuenta el grado de satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado⁽⁴⁾.

Para el tratamiento del asma leve intermitente (escalón 1), se recomienda el uso de β_2 -adrenérgicos de acción corta a demanda. En el asma leve persistente (escalón 2), el tratamiento de elección sería un GCI inhalado a dosis bajas, al no existir evidencias de que el β_2 -adrenérgico de acción prolongada aporte beneficios a este nivel⁽⁴³⁾. Como tratamiento alternativo, sobre todo en los pacientes que no pueden o no quieren utilizar GCI o en los asmáticos con sensibilidad al ácido acetil salicílico, se podría recurrir a un ALT^(1,2).

En aquellos pacientes en los que el asma es moderada y no ha sido contralada con dosis bajas de GCI en monoterapia (escalón 3), el tratamiento de elección es la combinación GCI dosis baja más un LABA. En ese mismo escalón aparece como segunda alternativa la administración de dosis medias de GCI. GEMA recomienda realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo beneficio con ambas estrategias. Otras alternativas serían las dosis bajas de GCI más un ALT⁽²⁾.

Cuando las dosis bajas no son suficientes para el control, se sube al escalón 4 en el que las dos alternativas son GCI dosis moderada más LABA (la recomendada) y GCI dosis moderada más ALT (la alternativa)⁽²⁾.

A partir del 5º escalón según aparece en el esquema, es obligado el uso de la combinación GCI dosis altas más LABA y, cuando con esta estrategia no se consigue el control, se debe añadir un tercer fármaco: un ALT, omalizumab y/o teofilinas y, en último término, glucocorticoides sistémicos. Se recomienda ir probando fármacos, evaluando parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, retirar el medicamento con el que no se ha obtenido respuesta y probar el siguiente. Las guías de práctica clínica actuales no aclaran cuál es la mejor opción pero es preciso tener en cuenta que, a día de hoy, el único fármaco de los recomendados que tiene una evidencia científica probada es omalizumab⁽⁴⁾.

Por último, en el nivel 6º de gravedad se emplearán, además de los fármacos indicados, ciclos de glucocorticoides orales, a veces de forma permanente, ajustados a la mínima dosis necesaria para mantener un control aceptable^(1,2).

Reducción del escalón terapéutico cuando el asma está bien controlada

El tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control. Por tanto, debe realizarse una estrategia de bajada de fármacos hasta conseguir que se mantenga el control⁽¹⁻³⁾. Hay pocos datos sobre cuánto,

cuánto y cómo debemos hacer esta reducción del tratamiento en el asma. LA GINA propone ajustar el tratamiento a la baja cuando se logra el control a los 3 meses, pero en algunos casos, por falta de control previo, quizás es más prudente hacerlos tras dos revisiones seguidas con buen control⁽⁴⁾.

En el caso de usar sólo glucocorticoides inhalados, se puede bajar la dosis en un 50 % o utilizarlos cada 24 horas^(1,2). Cuando se está utilizando una combinación de GCI más LABA o GCI más ALT, la opción más recomendada para no perder el control es reducir la dosis de glucocorticoide hasta la mínima posible, manteniendo el LABA o el ALT y otra opción es suspender el medicamento adicional. Por último, aunque no existe evidencia publicada, las guías indican que el tratamiento antiinflamatorio podría llegar a suspenderse tras un año de mantener el control a dosis bajas⁽¹⁻³⁾.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS ASMÁTICA

Una crisis de asma es un episodio rápidamente progresivo de disnea, tos, sibilancias, dolor torácico o una combinación de estos síntomas. Se caracteriza por una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV₁)⁽²⁾.

La valoración de la crisis debe realizarse en dos momentos: al inicio (evaluación estática) y tras el tratamiento (evaluación dinámica). La valoración estática incluye la identificación de los pacientes con riesgo vital (Tabla 3) y el tipo de exacerbación, los signos y síntomas de compromiso vital, la medición objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo y su repercusión en el intercambio gaseoso y, por último, descartar la presencia de complicaciones^(44,45). Por otro lado, debe realizarse una evaluación de la respuesta al tratamiento (evaluación dinámica) en la que es necesario comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo con respecto a los valores basales, predecir la respuesta al tratamiento y valorar la necesidad de otras pruebas diagnósticas^(44,45). El objetivo fundamental del tratamiento debe ser preservar la vida del paciente, revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia,

TABLA 3. Factores que predisponen al asma de riesgo vital

- Episodios previos de ingreso en UCI o intubación /ventilación mecánica
- Hospitalizaciones frecuentes en el año
- Múltiples consultas a los servicios de urgencias en el año previo
- Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento.
- Comorbilidad cardiovascular
- Abuso de agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta
- Instauración brusca de la crisis
- Pacientes sin control periódico de la enfermedad

Modificado de referencia 2. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>. UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 4. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática

	Leve	Moderada	Grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Al caminar	Al hablar		En reposo
Habla	Párrafos	Frases		Palabras
Frecuencia respiratoria	Incrementada	Incrementada	A menudo > 30 resp/min	
Frecuencia cardiaca	< 100 latidos	100-120 lat/min	> 120 lat/min	Bradicardia
Uso musculatura accesoria	Raro	Frecuente	Frecuente	Movimiento paradójico toraco abdominal
Sibilancias	Moderadas y teleespiratorias	Fuertes	Fuertes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	Puede estar agitado	Habitualmente agitado		Somnolencia o confusión
Pulso paradójico	Ausente	Posible	Probable	Ausencia (fatiga muscular)
	< 10 mmHg	10-20 mmHg	> 25 mmHg	
FEV ₁ o PEF* (valores referencia)	> 70 %	70-50 %	< 50 %	
SatO ₂ (%)*	> 95 %		90-95 %	< 90 %
PaO ₂ mmHg*	Normal		80-60	< 60
PaCO ₂ mmHg*	< 40 mmHg		> 40	> 40

La presencia de varios, no necesariamente todos indican la gravedad de la crisis.

Modificado de referencia 1. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>. Los valores marcados con * están tomados de Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SO₂: saturación de oxihemoglobina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

si está presente, lo más rápidamente posible y, posteriormente, instaurar o revisar el plan terapéutico para evitar nuevas crisis^(1,2).

En base a la valoración realizada, clasificamos la crisis en distintos niveles de gravedad (Tabla 4) (Fig. 1).

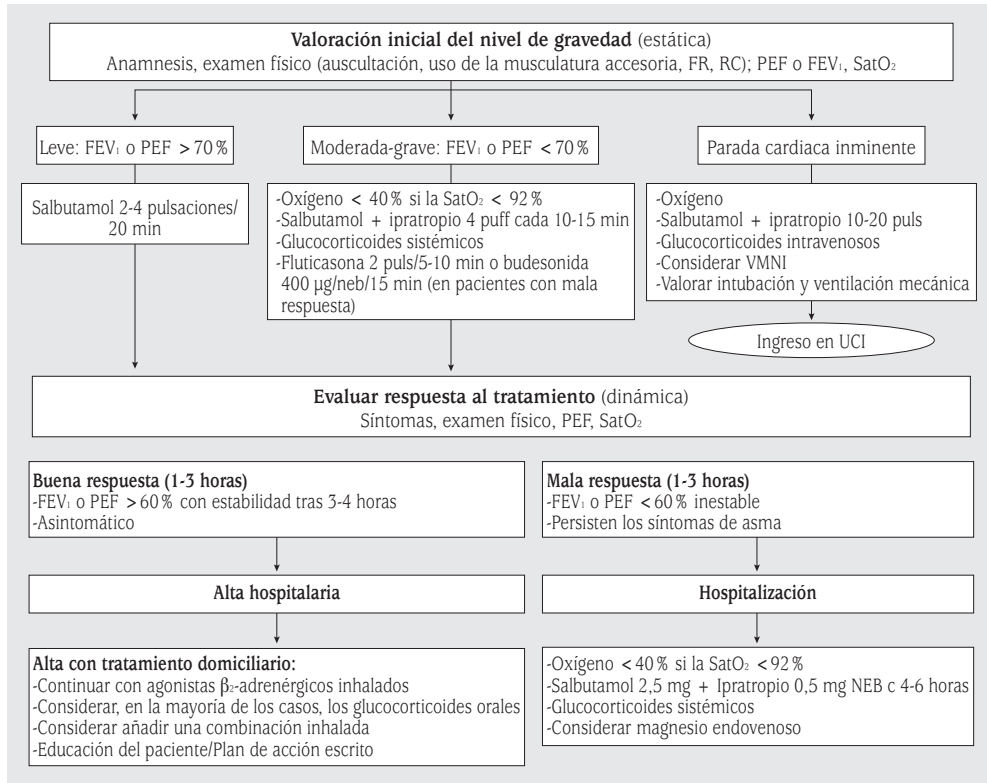


FIGURA 1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la agudización asmática (modificado de la guía ALERTA y guía GEMA^(2,44)). FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SatO₂: saturación de oxihemoglobina; FC: frecuencia cardiaca; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

1. Exacerbación leve: cuando el volumen espiratorio máximo en el primer segundo FEV₁ o el PEF son mayores del 70 % del valor teórico o mejor registro del paciente.
2. Exacerbación moderada de asma: FEV₁ o PEF entre el 50 y el 70 % del valor teórico o mejor registro del paciente.
3. Exacerbación grave: FEV₁ o PEF son menores del 50 % del valor teórico o mejor registro del paciente.

Tratamiento de la exacerbación leve

Las agudizaciones más leves pueden tratarse, en los servicios de urgencias hospitalarios, en centros de Atención Primaria o incluso en el propio domicilio del paciente, siempre que se asegure una correcta valoración clínica del PEF y de la respuesta al tratamiento en los primeros

30-40 minutos^(2,46). Para ello, es fundamental que los pacientes reconozcan los indicadores precoces de exacerbación y que actúen según las indicaciones del plan, que siempre debe incluir la actitud a seguir dependiendo de la respuesta terapéutica. Ante la falta de respuesta o la progresión a una mayor gravedad, obligarán al traslado inmediato del paciente a un servicio de urgencias.

El tratamiento de la crisis leve se basa, fundamentalmente, en la administración de broncodilatadores agonistas β₂-adrenérgicos de acción rápida. En la tabla 5 se muestran las vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de la exacerbación leve^(2,46). Aunque no hay consenso sobre el tiempo que se debe esperar para una reevaluación definitiva, parece razonable

TABLA 5. 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 acción rápida	Salbutamol	2-4 inhalaciones cada 20 min durante la primera hora.	Inhalador de dosis medida: 100 μ g por inhalación
	o terbutalina	Posteriormente, 2 inhalaciones cada 3-4 horas 2,5 mg cada 20 min 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 en el corto plazo es indicación para acudir al hospital

Modificado de la guía ALERTA, referencia 44. Rodrigo GJ et al. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20.

hacerlo a la hora. En caso de dudas, tras 4-6 horas⁽⁴⁷⁾. Una crisis leve no se confirma hasta la resolución de la misma⁽⁴⁸⁾.

Si con la evolución es favorable en las dos primeras horas (desaparición de síntomas, PEF superior al 60 % estable) y ésta se mantiene durante las 3-4 horas siguientes, GEMA⁽²⁾ recomienda alta y continuar con tratamiento ambulatorio y no considera necesaria la derivación a urgencias^(2,46). Es importante instruir al paciente en el adecuado seguimiento del tratamiento posterior, la revisión de su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación en asma⁽⁴⁹⁾.

Tratamiento de la crisis asmática moderada-grave

Cuando los pacientes no presentan una respuesta completa tras la primera hora de tratamiento y se encuentran en el medio extrahospitalario deben ser remitidos al servicio de urgencias. En estos casos la primera acción consiste en administrar oxígeno y un β_2 -adrenérgico de acción corta a intervalos regulares para mantener una SatO₂ superior al

90 % valorando la respuesta al tratamiento. En mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad cardiaca, la saturación debe mantenerse por encima del 95 %. No se aconsejan flujos altos de oxígeno (FiO₂ mayor del 35 %) ya que puede inducir hipercapnia, sobre todo en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea.

A pesar de su popularidad las nebulizaciones no ofrecen ventajas sobre los cartuchos presurizados, las dosis, se muestran en la tabla 6. La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con pobre respuesta inicial a los agonistas β_2 -adrenérgicos proporciona un incremento significativo de la broncodilatación⁽⁵⁰⁾. Formoterol ha demostrado su eficacia sin aumentar los efectos adversos⁽⁵¹⁾, en pacientes con crisis moderadas o graves, aunque hay que tener en cuenta que es considerablemente más caro⁽⁴⁾.

Los glucocorticoides sistémicos deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento en Urgencias), según GEMA^(2,44) excepto en crisis muy leves se deben administrar siempre con el fin de conseguir

TABLA 6. 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 min (IDM + INHAL) • 2,5-5,0 mg cada 20 min (NEB intermitente) • 10-15 mg/h (NEB continua)
	Formoterol	<ul style="list-style-type: none"> • 24-36 μg (Turbuhale*)
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> • 4-8 pulsaciones (18 μg/pulsación) cada 10-15 min (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 <i>puffs</i> (250 μ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)
	Budesonida	800 μ g cada 20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico	2 g a pasar en 20 minutos (i.v.)	
Sulfato de magnesio inhalado + Aminofilina	145-384 mg en solución isotónica (NEB) 6 mg/kg a pasar en 30 minutos, seguidos de 0,5-0,9 mg/kg/h	

Modificado de la guía ALERTA, referencia 44. Rodrigo GJ et al. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20. + Como diluyente de salbutamol nebulizado. IDM: inhalador de dosis medida; INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación; NEB: vía nebulizada.

una mejoría más rápida y evitar las recaídas precoces^(9,52). Especialmente se recomiendan si los síntomas o la obstrucción de las vías respiratorias no revierten con β_2 -adrenérgicos de acción rápida inhalados; el paciente estaba recibiendo previamente glucocorticoides orales; cuando se ha tratado la pérdida de control con otras opciones terapéuticas, sin éxito; o si existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales⁽⁵³⁾. La administración intramuscular puede ser útil en pacientes dados de alta cuando hay preocupación por la adherencia⁽⁵⁴⁾. Las dosis recomendadas se muestran en la tabla 6.

Un episodio evaluado como moderado puede presentar una mejora clínica sostenida después de 1 hora sin tratamiento (PEF mayor del 60%, exploración física normal y saturación sin oxígeno mayor del 90%). En estos casos

se puede valorar el alta con glucocorticoides orales y terapia inhalada con agonistas β_2 -adrenérgicos de corta y se considerará añadir una combinación inhalada. Se ha demostrado, que prescribir glucocorticoides inhalados al alta junto a los esteroides sistémicos, reduce el riesgo de recaída. Por otro lado, las evidencias más actuales no apoyan el incremento de la dosis de glucocorticoides inhalados en sustitución de los corticoides sistémicos en la exacerbación. Sin embargo, los pacientes que están en tratamiento con esteroides inhalados deben seguir con su tratamiento mientras reciben glucocorticoides sistémicos⁽⁵⁵⁾.

El tratamiento de la crisis asmática grave incluye la administración de broncodilatadores (agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta con bromuro de ipratropio) junto con oxígeno y glucocorticoides por vía oral o intravenosa.

Las dosis recomendadas de los fármacos se muestran en la tabla 6.

Hay que valorar el ingreso en UCI cuando exista deterioro o persistencia de los síntomas. Los pacientes con una crisis asmática grave tienen un pico de flujo espiratorio menor del 50 % del teórico. El examen físico y otros signos vitales son importantes indicadores de la gravedad.

Los criterios de ingreso hospitalario deben establecerse después del tratamiento inicial. Aunque no hay consenso sobre el tiempo que hay que esperar, parece razonable hacerlo a la hora y, en caso de duda, a las 4-6 horas. Los criterios de ingreso según la GEMA 2009 y la guía ALERTA^(2,47) son presentar signos de riesgo vital a pesar del tratamiento recibido; la persistencia de una obstrucción al flujo aéreo superior al 50 %; escasa respuesta clínica; y presentar factores de riesgo para un asma de riesgo vital: exacerbaciones múltiples en el último año, ingresos previos en la UCI, uso de glucocorticoides orales previos a la crisis, duración de los síntomas más de 2 semanas o menos de 2 horas y problemas psicosociales.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Para que tenga éxito el tratamiento del asma a largo plazo es preciso plantear una estrategia que incluya, no solo el tratamiento farmacológico, sino también medidas de control ambiental como la evitación de factores desencadenantes de los síntomas, la supervisión del tratamiento y la aplicación de un programa de educación completo del asma.

Medidas generales de control ambiental y exposición a desencadenantes

Es importante identificar y reducir la exposición a determinados alérgenos inhalados a los que el paciente ha mostrado sensibilización y a los irritantes que le provocan síntomas. Aunque la evidencia que existe sobre la asociación entre evitación de alérgenos y reducción de la morbi-mortalidad por asma es débil⁽⁴⁷⁾, en general se recomienda que se establezcan

medidas que reduzcan la exposición sin que esto interfiera significativamente con la vida del paciente⁽¹⁾.

En estos pacientes, el consejo para dejar de fumar debe ser enérgico y rotundo, tanto al propio paciente como a los padres en caso de niños con asma. Se debe facilitar la ayuda necesaria para conseguirlo^(1,4).

Es importante que utilicen con precaución aquellos fármacos que pueden empeorar el control del asma o, incluso, provocar una crisis, como son la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En caso de haber presentado reacción idiosincrásica documentada o existe sospecha clínica fundada de que exista, deben prohibirse. Respecto a los betabloqueantes, se recomienda evitar su administración en asmáticos y, si se usan, hacerlo bajo una estricta supervisión.

A los asmáticos con síntomas en el ejercicio se les recomendará la administración de agonistas β_2 -adrenérgicos de corta duración, un buen calentamiento muscular y procurar evitar el frío y el aire seco, así como el ejercicio durante las exacerbaciones para prevenir los síntomas relacionados con el ejercicio.

Se debe aconsejar evitar los alimentos que contengan sulfitos, utilizados con frecuencia para la conservación de bebidas como vino, cerveza, y alimentos como patatas, mariscos y frutos secos, ya que se han relacionado con exacerbaciones graves de asma en pacientes con asma grave y sensible.

Educación en el asma

Por educación en el asma se entiende la aplicación de un programa interactivo y continuo que combine enseñanza, consejos y técnicas de modificación de comportamientos con objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico y conseguir el control. Dada la importancia del tema se ha dedicado un capítulo aparte en esta monografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention update

- ted 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>
2. Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>
 3. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 4): iv1-121.
 4. López A. Asma: tratamiento en la fase estable. En: Álvarez-Salam JL, Casan P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez JL, Villena V, eds. *Neumología clínica*. Barcelona: Elsevier España SL; 2010. p. 136-44.
 5. Entrenas Costa LM. Asma: tratamiento basal. Asma difícil de tratar. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 2ª ed. Sevilla: Neumosur; 2010. p. 355-65.
 6. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2006; 100 (8): 1297-306.
 7. Pauwels RA, Löfdahl 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)*. *N Engl J Med*. 1997; 337 (20): 1405-11.
 8. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (3): 218-24.
 9. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2006; 130: 1301-11.
 10. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled 2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324 (1): 270-5.
 11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129 (1): 15-26.
 12. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. *JAMA*. 2001; 285 (20): 2583-93.
 13. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65 (1): 39-43.
 14. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1368-73.
 15. Heyneman CA, Crafts R, Holland J, Arnold AD. Fluticasone versus salmeterol/low-dose fluticasone for long-term asthma control. *Ann Pharmacother*. 2002; 36 (12): 1944-9.
 16. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest*. 2003; 123 (5): 1480-7.
 17. 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 (2): 245-51.
 18. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J*. 1998; 11 (6): 1232-9.
 19. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Weight loss, not aerobic exercise, improves pulmonary function in older obese men. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6 Pt 1): 1123-9.
 20. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999; 319 (7202): 87-90.
 21. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults. *BMJ*. 2003; 327 (7420): 891.
 22. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006; 27: 495-503.

23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 783-90.
24. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008. Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. *Allergy.* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
25. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16 (6): 620-6.
26. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1002-14.
27. Álvarez Gutiérrez FJ, Entrenas Costa LM, Pereira Vega A, Rodríguez Portal J. Utilidad e indicaciones de omalizumab en el asma bronquial. *Rev Esp Pat Tor.* 2009; 21 (2): 106-15.
28. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60: 309-16.
29. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 408-16.
30. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (6): 813-8.
31. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10 (12): 2754-60.
32. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001281. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001281.
33. Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1096-102.
34. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18): 1715-26.
35. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 308-14.
36. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 315-22.
37. 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 (4): 969-74.
38. 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: 740-6.
39. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med.* 1999; 107: 363-70.
40. Rodrigo GJ, Rodrigo CT. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. *Chest.* 2002; 121: 1977-87.
41. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest.* 2003; 123 (6): 1908-15.
42. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 1: CD002178.
43. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez, Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1392-7.
44. Rodrigo GJ, Plaza Mora V, Bardagí Fornsc S. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (Supl 7): 2-20.
45. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax. Guía ALERTA. (América Latina y

- España): Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática). Barcelona: Ediciones Mayo; 2008.
46. Rodrigo GJ, Plaza Mora V, Bardagí Fornsc S. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20.
 47. Belda J. Agudización del asma. En: Álvarez-Sala JL, Casan P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez JL, Villena V, eds. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier España SL; 2010. p. 145-52.
 48. Hodder R, Lougheed MD, Rowe BH. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. CMAJ. 2010; 182 (2): E55-67.
 49. Osman LM, Calder C, Godden DJ. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. Thorax. 2002; 57: 869-74.
 50. 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: 740-6.
 51. 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: 735-41.
 52. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 3: CD000195.
 53. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. Chest. 2004; 125: 1081-2.
 54. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. Drugs. 2009; 69 (17): 2363-91.
 55. Adams JY, Sutter ME, Albertson TE. The patient with asthma in the emergency department. Clin Rev Allergy Immunol. 2012; 43 (1-2): 14-29.