



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática

Gustavo J. Rodrigo^a, Vicente Plaza Moral^{*.b}, Santiago Bardagí Fornes^c, José A. Castro-Rodríguez^d, Alfredo de Diego Damiá^e, Santos Liñán Cortés^f, Carlos Melero Moreno^g, Luis J. Nannini^h, Hugo Neffenⁱ y Jorge Salas^j

^aDepartamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay; Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana del Tórax (2006-2008), Montevideo, Uruguay

^bServicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

^cUnidad de Neumología, Hospital de Mataró, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

^dEscuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santiago, Chile

^eServicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

^fServicio de Neumología Pediátrica, Hospital de Nens de Barcelona, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

^gServicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

^hSección de Neumonología, Hospital G. Baigorria, Universidad Nacional de Rosario, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santa Fe, Argentina

ⁱUnidad de Medicina Respiratoria, Hospital de Niños O. Alassia, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santa Fe, Argentina

^jInstituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana del Tórax (2008-2010), México DF, México

Índice de abreviaturas

ACD: asma de control difícil.
 ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos.
 FEM: flujo espiratorio máximo.
 FE_{NO}: óxido nítrico en aire espirado.
 FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
 GCC: glucocorticoide.
 HRB: hiperrespuesta bronquial.
 IDM: inhalador de dosis medida.
 im: intramuscular.
 INH: inhalada.
 INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación.
 iv: intravenosa.
 LABA: agonistas-β₂ adrenérgicos de acción larga.
 NEB: vía nebulizada.
 NNT: número necesario de pacientes que se debe tratar.
 PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.
 PaO₂: presión arterial de oxígeno.
 SABA: agonistas-β₂ adrenérgicos de acción corta.
 SaO₂: saturación arterial de oxihemoglobina.
 sc: subcutánea.
 UCI: unidad de cuidados intensivos.
 VNI: ventilación mecánica no invasiva.
 vo: vía oral.

Introducción

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

Dentro de la fructífera colaboración entre las áreas o secciones de asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), destaca el Proyecto EAGLE, acrónimo en español de Estudio del asma grave en Latinoamérica y España¹. Este estudio tuvo, entre otros objetivos, determinar las características clínicas de más de 3.000 pacientes que presentaron una exacerbación asmática grave y las relacionadas con la calidad de la asistencia médica ofrecida por los 19 centros hospitalarios participantes de Latinoamérica y España durante un período de 10 años. El estudio puso de manifiesto algunas importantes carencias asistenciales, como por ejemplo el escaso uso de la medición objetiva de la gravedad de la exacerbación y, en consecuencia, el establecimiento de un tratamiento ajustado a aquélla. Esto fue verdad tanto en España como en Latinoamérica, y lo que es peor, no se pudo verificar ninguna mejoría durante el período de estudio.

Otro aspecto motivador del desarrollo de este consenso ha sido comprobar que las guías internacionales sobre asma, aunque desarrolladas según metodologías más o menos rigurosas, presentan importantes carencias o incongruencias que pueden comprometer la validez de sus recomendaciones respecto al 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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vplaza@santpau.cat (V. Plaza Moral).

exacerbación asmática. En consecuencia, esta guía va dirigida a todos los profesionales de la salud de ambos lados del Atlántico, quienes 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), consensuado entre expertos pertenecientes a la ALAT y a la SEPAR, sirva para paliar las carencias asistenciales de nuestros respectivos ámbitos geográficos.

Finalmente, ALERTA 2 constituye la primera versión revisada de la guía, en un intento de mantenerla actualizada y aún mejorarla. Así, se han introducido modificaciones en la metodología utilizada para clasificar la evidencia y hacer las recomendaciones, así como en los capítulos de prevención y tratamiento.

Clasificación de la evidencia

La evidencia que aparece referenciada a lo largo de la guía fue categorizada en cuatro niveles (A, B, C, D) según la calidad metodológica de los estudios involucrados o confianza en los resultados (tabla 1). Así, la categoría A correspondería a una calidad alta y abundante, y es improbable que estudios posteriores modifiquen los resultados disponibles. Por el contrario, la categoría D corresponde a una calidad muy baja, y es probable que estudios posteriores modifiquen los resultados, e incluso la dirección del efecto.

Las recomendaciones se graduaron de acuerdo con la calidad (confianza en los resultados) de los estudios disponibles en: a) recomendaciones fuertes (R1), basadas en evidencia de la más alta calidad, y b) recomendaciones débiles (R2), basadas en evidencia de menor calidad y, por tanto, con un grado significativo de incertidumbre.

Términos y definición de exacerbación

Las exacerbaciones del asma (ataques o crisis de asma o asma aguda) son episodios caracterizados por un aumento progresivo en la dificultad para respirar, sensación de falta de aire, sibilancias, tos y opresión torácica, o una combinación de estos síntomas. A esto se le agrega una disminución en el flujo de aire espirado, que puede documentarse y cuantificarse a través de la medida de la función pulmonar (volumen espiratoria máximo en el primer segundo [FEV₁] o flujo espiratorio máximo [FEM])³. La gravedad de la 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 producir su fallecimiento (asma fatal).

Si bien la medida de la función pulmonar es el indicador más confiable de la limitación en el flujo aéreo, la evaluación de los síntomas puede ser, sin embargo, una medida más sensible del comienzo de una exacerbación debido a que el incremento de éstos, por lo general, precede al deterioro espirométrico^{4,5}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una proporción significativa de los asmáticos puede presentar una disminución en la percepción a la obstrucción de la vía aérea, lo que puede conducir a que estos pacientes tengan una disminución 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 los varones⁷.

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 de riesgo vital o casi fatal engloba a las crisis definidas por la presencia de eventos tales como parada cardiorrespiratoria, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, requerimiento de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), así como la presencia de hipercapnia > 50 mmHg y/o acidemia con pH < 7,30^{8,9}. También la denominada asma aguda

Tabla 1
Clasificación de la evidencia empleada

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

EAC: estudios aleatorizados y controlados; MA: metaanálisis; RS: revisiones sistemáticas.

Modificada de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2008.

epidémica, definida como la ocurrencia simultánea en el espacio y el tiempo de un número anormalmente elevado de pacientes con crisis asmática, se ha comunicado en por lo menos una docena de lugares diferentes en 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 y aún en semanas) que constituye la crisis asmática tipo I o de evolución lenta. La prevalencia de este tipo de crisis se encuentra entre el 80-90% de las producidas en adultos que consultan en urgencias. El factor desencadenante más frecuente está constituido por las infecciones respiratorias altas; estos pacientes presentan una respuesta terapéutica lenta y más dificultosa. En el segundo escenario, el broncospasmo es el mecanismo predominante; los pacientes presentan una crisis asmática tipo 2 o de evolución rápida, también denominada asma asfíctica o hiperaguda, caracterizada por una evolución menor a las 3-6 h tras el comienzo de los síntomas, aunque rara vez de minutos. Los alérgenos respiratorios, el ejercicio y el estrés psicosocial son los desencadenantes habituales. A pesar de la mayor gravedad inicial, estos pacientes muestran una respuesta más rápida al tratamiento y necesitan hospitalización de forma menos frecuente^{9,11,12}.

RESUMEN

1. La exacerbación asmática se define como la 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, ocasionada por la obstrucción intensa del flujo aéreo.
2. La intensidad de la 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, se pueden diferenciar las crisis asmáticas en: tipo 1 o de evolución lenta y tipo 2 o de evaluación rápida o hiperaguda.

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 prevenirlas, éstas no son infrecuentes. Representan una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias (del 1 al 12% de todas las consultas) y de ellas entre el 20 y el 30% requiere hospitaliza-

ción¹³⁻¹⁶. Se estima que en los Estados Unidos de Norteamérica se atienden aproximadamente dos millones de episodios de agudización asmática al año en los servicios de urgencias¹⁷. En consecuencia, la carga económica que ello ocasiona es muy elevada y representa por lo menos un 50% del coste total que la asistencia de la enfermedad conlleva¹⁸⁻²¹.

Diversos estudios recientes muestran que existe un significativo descenso en las tasas de mortalidad por asma en los últimos años²². Hasta un 36% de la población asmática puede experimentar anualmente exacerbaciones, de diferente intensidad, incluidos los pacientes con un asma persistente leve²³. El riesgo para presentarlas se relaciona con el nivel de gravedad clínico, funcional y de inflamación eosinofílica basal del asma, insuficiente tratamiento preventivo antiinflamatorio y mal cumplimiento por parte del paciente con el tratamiento prescrito^{8,24-29}.

Las mujeres tienen el doble de riesgo en comparación con los varones de ingresar en un hospital por una exacerbación asmática³⁰; en las mujeres que presentan un asma mal controlada, el riesgo de presentar una crisis de asma de riesgo vital o fatal es mayor en el primer día de la menstruación³¹. Los posibles desencadenantes son múltiples; entre éstos, destacan las infecciones virales del tracto respiratorio superior, particularmente los rinovirus³², los aeroalérgenos (pólenes y esporas de hongos)³³ y los cambios climáticos³⁴. Existe una significativa mayor proporción de exacerbaciones en las estaciones frías del año, especialmente, en otoño e invierno^{1,35}.

RESUMEN

1. La exacerbación asmática es muy frecuente y conlleva una elevada carga social y económica.
2. El riesgo para presentarla se relaciona con el nivel de gravedad clínico, funcional, respiratorio y de la inflamación bronquial, con un tratamiento preventivo antiinflamatorio insuficiente y con un mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
3. Los desencadenantes más frecuentes son las infecciones virales (rinovirus), los aeroalérgenos (pólenes y esporas de hongos) y los cambios climáticos.

Prevención de la exacerbación

Control del asma

El asma es una enfermedad que, aunque no tiene cura, en el momento actual resulta controlable en la mayoría de los casos. El término control se utiliza para describir el grado en que las manifestaciones de la enfermedad se han reducido o minimizado por la intervención terapéutica³⁶. En consecuencia, refleja el grado de

éxito terapéutico. De acuerdo con el grado de control, se ha propuesto una clasificación que incluye el asma controlada, parcialmente controlada e incontrolada (tabla 2). El asma incontrolada sería aquella en la que, a pesar de una estrategia terapéutica adecuada a su nivel de gravedad, las manifestaciones clínicas no se ajustan a los criterios definidos como control de la enfermedad. No obstante, esta clasificación no se ha validado clínicamente. Sin embargo, algunos pacientes con asma pueden llevar un buen control de los síntomas y de la función pulmonar, y al mismo tiempo presentar exacerbaciones frecuentes, o viceversa. En consecuencia, recientemente se ha impuesto en la evaluación del control una diferenciación entre los dominios control actual y riesgo futuro (fig. 1). Este concepto dual del control resulta importante, ya que se ha documentado que ambos componentes pueden responder de forma distinta al tratamiento³⁷. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario del asma y, sin embargo, presentar exacerbaciones.

Finalmente, se entiende por gravedad, la intensidad del tratamiento requerido para obtener un control adecuado del asma³⁶. En consecuencia, su evaluación se lleva a cabo durante el tratamiento. Así, mientras el asma intermitente se definiría por el uso de sólo agonistas beta de corta duración, en el otro extremo, el asma grave implicaría un tratamiento de intensidad alta con dosis elevadas de glucocorticoides (GCC) inhalados, agonistas beta de larga duración y GCC sistémicos, así como otras terapéuticas.

Los métodos que cuantifican el grado de control se agrupan en:

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 aisladas³⁸. Entre éstos:

- El ACQ (cuestionario para medir el control del asma)³⁹ consta de 7 ítems. Cinco hacen referencia a los síntomas en el curso de la última semana, uno interroga sobre 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 similar grado⁴⁰.
- Recientemente, se ha publicado el ACT (prueba de control del asma)⁴¹. Está constituido por 5 preguntas relativas a las 4 últimas semanas que interrogan sobre la frecuencia de los síntomas, la repercusión de la enfermedad sobre las actividades habituales en el trabajo, los estudios o en el hogar, la utilización de la medicación de alivio y la percepción subjetiva del control por parte del paciente. Cada pregunta puede obtener una puntuación del uno al cinco. Una puntuación < 20 indica mal control, entre 20 y 24 se delimita el buen control y 25 puntos demuestran un control máximo. Es fácil de realizar,

Tabla 2
Niveles de control de la enfermedad asmática

Características	Controlada	Parcialmente controlado (algún signo presente en cualquier semana)	Incontrolada
Síntomas diarios	Ninguno (2 o menos por semana)	Más de 2 por semana	
Limitación de las actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Alguno	Tres o más signos de asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
Necesidad de tratamiento de rescate	Ninguna (2 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

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; PEF: *peak expiratory flow* (pico de flujo espiratorio).
Modificada de: Global Strategy of Asthma Management and Prevention, 2006.

tiene una buena correlación con el ACQ y detecta cambios evolutivos que son aceptables para el paciente y su médico^{41,42}. Recientemente, se ha validado al español⁴³ (disponible en: http://www.asthmacontrol.com/index_es). Una evaluación posterior de la versión en español sugiere que la prueba presenta una estructura unidimensional y debería utilizarse junto a una medida objetiva de la función pulmonar⁴⁴.

- El cuestionario PCAQ (prueba de percepción del control del asma)⁴⁵ se ha comportado como una medida predictora en la utilización de recursos⁴⁶. En la misma línea, y utilizando el ACT como medida de control y percepción de éste, se han obtenido datos que indican una disminución en las puntuaciones de percepción y del control, entre los pacientes con un rango etario entre los 41 y los 50 años, sin que exista una asociación entre las características personales ni la estrategia terapéutica empleada⁴⁷. Por el momento, no existe una versión en español del cuestionario.

Función pulmonar

Las mediciones de la función pulmonar (FEV₁, FEM e hiperrespuesta bronquial [HRB] inespecífica) no tienen una buena correlación con los síntomas ni con determinaciones de otras variables sobre el control⁴⁸. Sin embargo, pueden ayudar al compararse con datos previos del paciente⁴⁹ y su variabilidad proporcionar datos relevantes sobre cómo se alcanza el control o su estabilidad. La realización de espirometrías seriadas o la monitorización domiciliaria del FEM es particularmente útil en pacientes con una baja percepción de sus síntomas⁵⁰. Los pacientes tratados con estrategias terapéuticas ajustadas a las variaciones en la PC₂₀, complementada con síntomas, tienen un control más estable que los tratados con estrategias convencionales⁵¹.

Marcadores de la inflamación

- La cantidad de eosinófilos en el esputo inducido ha demostrado su eficacia en la valoración del control⁵², logrando reducciones significativas de la eosinofilia en esputo y un menor número de exacerbaciones graves e ingresos hospitalarios en comparación con otras estrategias⁵³.
- El óxido nítrico en aire espirado (FE_{NO}) ha demostrado su utilidad en el ajuste del tratamiento esteroideo⁵⁴⁻⁵⁶, en predecir los cambios del control⁵⁷, en valorar la intensidad y el control⁵⁸, y en predecir las exacerbaciones⁵⁹ conjuntamente con el FEV₁. La medición aislada de FE_{NO} bronquial y alveolar proporciona un mayor poder discriminativo entre un buen y un

pobre control⁶⁰. No obstante, un reciente metaanálisis ha cuestionado su utilidad al no añadir beneficios al seguimiento tradicional definido por las guías⁶¹. Tanto la determinación del FE_{NO}, como el recuento de los 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 realizar⁶².

- Análisis del condensado exhalado⁶³. Todavía está por determinar su eficacia y aplicabilidad real fuera del ámbito de la investigación.

Métodos combinados

Emplean una combinación de varios de los métodos antes descritos. Así, se ha propuesto un sistema de puntuación combinado con la medición de tres variables⁶⁴: clínicas (preguntas sobre frecuencia de síntomas), función pulmonar (FEV₁ o FEM) e inflamación (recuento de eosinófilos en esputo).

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. Se entiende por control del asma el grado en que las manifestaciones de la enfermedad se han reducido o minimizado por el tratamiento. Su evaluación comprende el control actual y el riesgo futuro.
2. El grado de control se puede determinar mediante: cuestionarios validados y estandarizados de síntomas asmáticos; las variaciones de la función pulmonar (FEV₁ y FEM), y marcadores de la inflamación incruentos (eosinofilia en esputo y FE_{NO}). Su determinación ayuda a diferenciar entre asma bien, parcial o mal controlada (R2).
3. La aplicación de cuestionarios validados (ACQ y ACT) proporciona puntuaciones sobre el control, que detectan cambios evolutivos sobre el control (R2).

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^{37,65}.

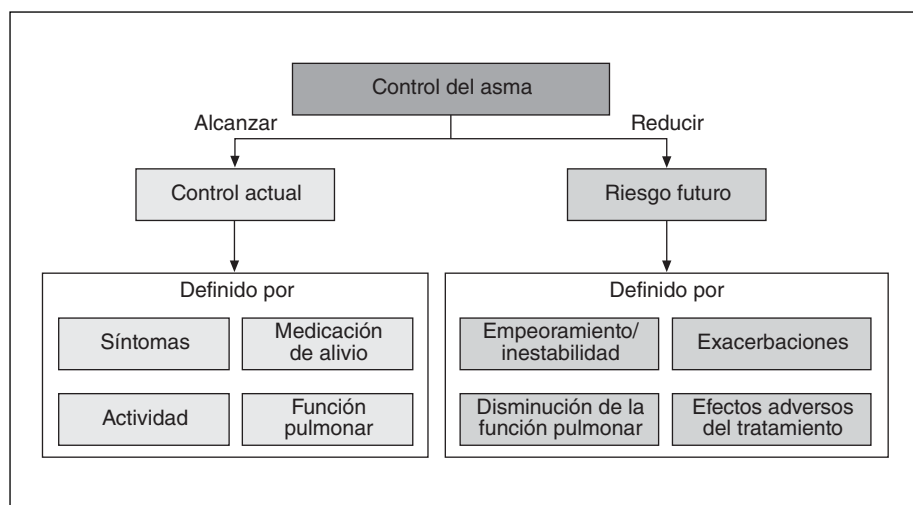


Figura 1. Niveles de control de la enfermedad asmática. Modificada de Taylor et al³⁶.

Tabla 3

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 • GCC por vía oral (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, budesónida, fluticasona, ciclesonida); LABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga, inhalados (salmeterol, formoterol); SABA: agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina).

Tratamiento de mantenimiento según el grado de control

Los fármacos se administrarán según el nivel de control (y de gravedad) de la enfermedad, empleando para ello el menor número de medicamentos y dosis posibles para conseguir y mantener un adecuado control. La tabla 3 resume los fármacos recomendados según el nivel de control. Dada la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, los GCC inhalados (budesónida, fluticasona, beclometasona, ciclesonida), inicialmente a dosis bajas (< 500 μg al día), constituyen el grupo farmacológico de elección y el primer tratamiento (nivel 2)⁶⁶. Si no se alcanza un control óptimo (nivel 3), la adición de agonistas- β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA) (salmeterol o formoterol) a los GCC disminuye el número de exacerbaciones, controla mejor los síntomas e incrementa la función pulmonar⁶⁷⁻⁷⁰. En dicho caso es recomendable administrarlos combinados en un solo dispositivo; ello puede conllevar una mayor cumplimiento por parte del paciente⁷¹. Si persiste un control insuficiente, se incrementarán las dosis de GCC (nivel 4) de la combinación de fármacos empleada. Posteriormente (nivel 5), si no se alcanza el control se añadirá un tercer fármaco, teofilina⁷² o antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast o zafirlukast)⁷³. En el último nivel, el asma de control difícil (nivel 6), se emplearán ciclos, ajustados a la mínima dosis necesaria, a veces permanentes, de GCC orales; en los pacientes con asma alérgica grave mal controlada, se añadirá omalizumab (bloqueador de la inmunoglobulina E), que en algunos pacientes disminuye la necesidad de GCC orales y el número de exacerbaciones^{74,75}. En todos los niveles se añadirán, a demanda del propio paciente, agonistas- β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) (salbutamol, terbutalina) como medicación de alivio (o rescate). Estudios recientes han mostrado que la administración a demanda también de GCC inhalados en el asma leve o intermitente puede proporcionar una cierta acción controladora^{76,77}.

Estrategias terapéuticas del tratamiento de mantenimiento

Se han propuesto diferentes estrategias para la administración de los fármacos preventivos del tratamiento de mantenimiento para básicamente los pacientes de los niveles de control III, IV y V. Las más referenciadas, son:

- Búsqueda del control total. Dirigida a controlar absolutamente la enfermedad, establecida por la ausencia de todos los síntomas asmáticos, sin necesitar medicación de alivio y con una función pulmonar normal. Utiliza combinaciones de GCC y LABA inhalados en el tratamiento de mantenimiento y agonistas- β_2 adrenérgicos de acción rápida como tratamiento de alivio. Para alcanzar el control total, se emplean las dosis de GCC necesarias⁶⁹. **A**
- SMART. Acrónimo del inglés *strategy maintenance and reliever therapy* (estrategia de mantenimiento y de alivio para el tratamiento del asma). Administra en un solo inhalador Turbuhaler[®], formoterol y budesónida, tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el de alivio. El propio paciente establece, a demanda, la cantidad de dosis de alivio que se debe administrar de la misma combinación (con un máximo diario infranqueable). Diversos estudios han 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 orales, así como un menor uso de medicación de rescate, en comparación con otras estrategias⁷⁸⁻⁸⁰. **A**
- Tratamiento según el control de la inflamación. El empleo y la dosificación de los fármacos preventivos habituales regulados según el grado de inflamación bronquial, establecido mediante métodos no invasivos, como recuento de eosinófilos en esputo^{53,81} y grado de HRB no específica⁵¹, proporcionan una reducción significativa del número de exacerbaciones en comparación con las estrategias clásicas de tratamiento. **B**
- Tratamiento antiinflamatorio combinado. El objetivo es tratar la inflamación bronquial mediante la combinación de dos antiinflamatorios, GCC inhalados y montelukast por vía oral (vo)^{73,82}. Ello permitiría reducir la dosis utilizada de GCC inhalado. No obstante, la eficacia de dicha estrategia en comparación con otras (GCC más LABA inhalados) ha mostrado resultados dispares^{83,84}. **B**

Otros tratamientos

- Inmunoterapia. 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 convencional, puede conseguir una reducción en el número de exacerbaciones⁸⁵. **A**
- Vacunación antigripal (influenza). La reciente evidencia disponible no avala su indicación^{86,87}. **B**
- Vacunación antineumocócica. No existe evidencia que la sustente⁸⁸. **B**

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. El tratamiento de mantenimiento, ajustado al nivel de control de la enfermedad, es la estrategia más eficaz para prevenir las exacerbaciones (R1).
2. Los GCC inhalados son el grupo terapéutico de mayor relevancia en el tratamiento preventivo. Se añadirá un agonista- β_2 adrenérgico de acción larga inhalado, si el asma persiste mal controlada (R1).
3. Los fármacos preventivos pueden administrarse según diferentes estrategias: tratamiento de mantenimiento y de alivio con un solo dispositivo (SMART), búsqueda del control total y tratamiento según el control de la inflamación.

Educación

Se entiende como tal, la enseñanza de los conceptos y las habilidades necesarios para que los pacientes puedan implicarse activa- **A**

Tabla 4
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
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

mente e incrementen su nivel de cumplimiento o adhesión al tratamiento prescrito. Con ello, se pretende mejorar el grado de control de la enfermedad. Cuando éste se alcanza, se reduce el riesgo de presentar una exacerbación, ésta, en el caso de presentarse, es de menor intensidad, aumenta la calidad de vida del paciente y se reducen los costes sanitarios⁶⁹. 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 conseguir un cambio de su conducta, imprescindible para que traslade lo aprendido a la práctica diaria⁸⁹⁻⁹¹.

La concordancia educador-paciente es un elemento esencial en el programa educativo. Se entiende como tal el acuerdo al que hay que llegar, después de una negociación entre el paciente y el profesional de la salud, que tiene en cuenta las creencias y las expectativas del enfermo, determinando dónde, cuándo y cómo se ha de tomar la medicación. Supone un reconocimiento por parte de los profesionales de que el paciente tiene la capacidad suficiente para tomar decisiones⁹²⁻⁹⁵.

La educación es un proceso continuo, que debe mantenerse en todas las visitas de seguimiento, con la participación de todos los agentes sanitarios responsables del paciente^{96,97}. Es aconsejable que el personal de enfermería, convenientemente formado, intervenga en dicho proceso y que todos los profesionales transmitan los mismos mensajes.

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 4⁹⁸⁻¹⁰¹.

Planes de acción para el autocontrol en el tratamiento del asma

Son un conjunto de instrucciones escritas para cada paciente (plan de acción), de forma individualizada, teniendo en cuenta la gravedad de su asma y el tratamiento necesario para su control. Se aplicarán en el automanejo del enfermo ante el deterioro de su enfermedad. El grado de control, en los que se basará el plan de acción, se puede evaluar tanto por la gravedad y la 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 temprana del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión^{49,96,100,102}.

Si bien todos los pacientes deberían poseer un plan de acción, es inexcusable en aquéllos con asma persistente moderada o grave, con asma variable (lábil), de control difícil, con frecuentes visitas a urgencias y/o ingresos hospitalarios, con una baja percepción de la obstrucción bronquial (disnea) o de los síntomas de agravamiento de su asma^{101,103,104}.

Consta de dos partes básicas^{98,102,105}, el tratamiento habitual en situación clínica estable y la actuación que se debe realizar en caso de deterioro del asma, que se distribuye en cuatro apartados (fig. 2):

- Cuando debe 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, debe 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 donde solicitar ayuda médica. Debe figurar de forma explícita el incremento de la medicación de alivio o rescate y una pauta o ciclo corto con GCC por vo.

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^{106,107}, y se remitirá el enfermo a su médico habitual (antes de las cuatro semanas tras la exacerbación)^{96,102}.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. Los programas educativos estructurados e individualizados que incorporan planes de acción para el autocontrol aminoran el incumplimiento terapéutico, una de las causas más frecuentes del mal control y de exacerbación (R1).
2. Los planes de acción deben administrar información escrita de cómo y cuándo modificar la medicación y cómo obtener ayuda médica si el asma se agrava. Hay que hacer constar siempre el nivel de actuación y una pauta corta autoadministrada de GCC por vía oral si es necesario (R1).
3. La valoración de los síntomas o de la medida del FEM sirven por igual para establecer los niveles de actuación (R2).
4. El plan de acción es indispensable en los pacientes con asma persistente moderada o grave, asma de control difícil, hiperfrecuentadores hospitalarios, con riesgo vital y en los que perciben mal los síntomas de agravamiento (R2).
5. El plan de acción establecido se revisará siempre en cada visita o ingreso hospitalario (R2).

Diagnóstico y evaluación de la gravedad de la exacerbación

Tiene como objetivo adaptar, de forma individual, la pauta terapéutica e identificar los pacientes con mayor riesgo³. Este proceso requiere el análisis de diferentes medidas de valor desigual (tabla 5). El reconocimiento inadecuado o la ausencia de medidas objetivas son algunas de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico¹⁰⁸. La valoración de la crisis debe realizarse en dos momentos, al inicio (evaluación estática) y tras el tratamiento (evaluación dinámica).

Evaluación inicial (estática)

Incluirá los siguientes aspectos:

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 inferior 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. Como 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 2. Modelo de plan de acción.

- Identificar a los pacientes con riesgo vital y el tipo de exacerbación.
- Identificar los signos y síntomas de compromiso vital.
- Medir de forma objetiva el 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 (de aparición rápida si es menos de 3 h o de evolución lenta en caso contrario) implica consideraciones predictivas, expresadas con una peor respuesta terapéutica en el último supuesto y una mayor necesidad de intubación en el primer caso^{9,12}. Deberán indagarse la presencia de factores de riesgo de asma fatal (véase tabla 6)^{7,8,100,109-113}. Si bien la presencia de dichos factores incre-

menta el riesgo, su ausencia no implica la inexistencia de dicho riesgo.

La alteración del sensorio o de la conciencia, bradicardia, hipotensión, cianosis, tórax "silente" o excitación psicomotriz son 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 los signos o síntomas, incluida la intensidad de la disnea o la medición de la frecuencia respiratoria o cardíaca, tiene una escasa utilidad debido a la pobre correlación con el grado de obstrucción y a la gran variabilidad en su interpretación¹¹⁴. Por el contrario, la presencia de tiraje alto, manifestado como depresión inspiratoria del hueco supraesternal, puede ser un indicador confiable de obstrucción grave.

La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV₁) o con medidor de FEM es indispensable para determinar tanto la gravedad de la crisis, como la respuesta al tratamiento (excepto en los pacientes con riesgo vital). Si bien la espirometría es preferible debido a su menor variabilidad y dependencia del esfuerzo, ambas medidas resul-

C

C

D

C

Tabla 5
Medidas utilizadas en la evaluación de la crisis asmática

Medida	Crisis leve	Crisis moderada-intensa	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 fiable
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 6
Factores de riesgo de asma mortal

Historia de asma
Episodios previstos 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 agonistas 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 mortal
Historia social y psicológica
Bajo nivel socioeconómico y residencia urbana
Trastornos psicológicos
Comorbilidades
Enfermedad cardiovascular
Otra enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad psiquiátrica

Tomado de Magadle et al⁷, Turner et al⁸, Hopman et al⁹⁷, Edmond et al¹⁰⁶, Osman et al¹⁰⁷, Emerman y Cydulka¹⁰⁸, Dahlén y Janson¹⁰⁹, Rodrigo et al¹¹⁰.

tan razonablemente equivalentes en pacientes en crisis^{115,116}. Valores menores 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 seguridad¹¹⁷.

Si bien la mayoría de los asmáticos en crisis presentan una hipoxemia leve a moderada (> 92%), la medida al aire de la saturación de la oxihemoglobina mediante saturometría de pulso (saturación arterial de oxihemoglobina [SaO₂]) es necesaria en todos los pacientes para excluir la hipoxemia. Por el contrario, la determinación de los gases en sangre arterial se requiere en contadas ocasiones, en particular en los pacientes cuya saturación no se puede mantener por encima del 90% a pesar de la oxigenoterapia. La presencia de pulso paradójico, es decir, la disminución de la presión sistólica durante la inspiración > 11 mmHg como consecuencia de la hiperinflación dinámica se ha considerado, en ausencia de complicaciones como embolismos o taponamiento cardíaco, un signo de riesgo vital. Sin embargo, su medida mediante esfigmomanómetro es poco precisa y dificultosa, lo que la hace de poca utilidad en el proceso de evaluación^{118,119} y por lo que requiere de monitorización invasiva para incrementar su

precisión. La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el electrocardiograma, sólo estarán indicadas en las situaciones en 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 FE_{NO} durante la exacerbación no se ha mostrado útil debido a su gran variabilidad y a la ausencia de correlaciones con los valores clínicos o funcionales que determinan la gravedad, así como a la ausencia de capacidad predictiva en la respuesta terapéutica¹²⁰.

Respuesta al tratamiento (evaluación dinámica)

Consiste en:

- 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 con la determinación del FEV₁ o en su defecto el FEM, es la mejor forma de evaluar la respuesta al tratamiento y proceder a la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes con obstrucción grave, se considera una respuesta satisfactoria cuando el FEV₁ o el FEM son superiores al 45% del valor predicho a los 30 min del inicio del tratamiento, y el FEM presenta un incremento mínimo de 50 l/min sobre su valor basal^{116,121-124}. El uso de índices predictivos es poco práctico, se encuentra limitado por diferencias en la gravedad, la edad y las características demográficas de los pacientes, en los criterios de hospitalización y evolución, en los protocolos terapéuticos utilizados, así como por la ausencia de validación de dichos índices. Cuando la respuesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no es 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 realizarse durante todo el tratamiento. El uso de la gasometría arterial en forma repetida tampoco será necesario para determinar la mejoría o no del paciente. En la mayoría de los casos, esto podrá establecerse mediante la clínica, así como por determinaciones repetidas del FEM.

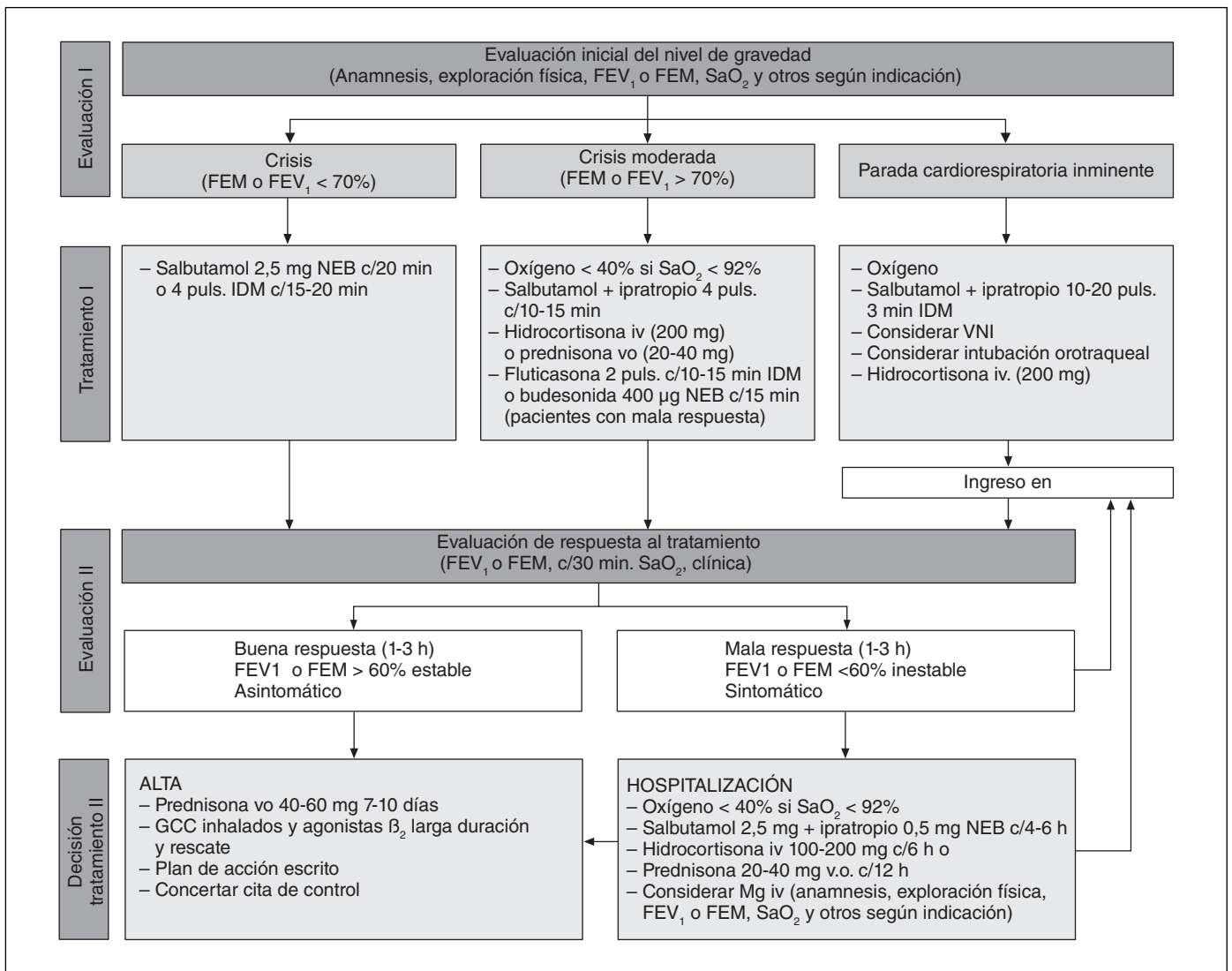


Figura 3. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto. FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio máximo; GCC: glucocorticoide; IDM: inhalador de dosis medida; NEB: vía nebulizada; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación mecánica no invasiva.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. La evaluación de la exacerbación asmática supone una determinación inicial de la gravedad (evaluación estática) seguida por la determinación de la respuesta al tratamiento (evaluación dinámica) (R2).
2. Una combinación adecuada de medidas objetivas de la obstrucción bronquial, así como la identificación de signos y antecedentes de riesgo vital, permite clasificar la gravedad inicial y ajustar el tratamiento de acuerdo con ella (R2).
3. La respuesta al tratamiento se determinará mediante medidas repetidas del FEV₁ o FEM. Los cambios ocurridos de forma precoz (30 min) constituyen un factor predictivo de la evolución de la exacerbación (R2).

Tratamiento de la exacerbación

Todas las exacerbaciones del asma son potencialmente fatales. En consecuencia, el objetivo fundamental del tratamiento consiste en preservar la vida del paciente y revertir la exacerbación lo más rápido

posible, mediante el descenso de las resistencias de las vías aéreas y la mejora del intercambio de gases. A diferencia de la estrategia terapéutica comúnmente utilizada en el tratamiento de mantenimiento del asma, en donde los fármacos preventivos, particularmente los GCC inhalados, ocupan un lugar preeminente, en la exacerbación asmática este papel lo desempeña la administración de oxígeno y broncodilatadores de acción rápida. Por tanto, los objetivos específicos, son:

- Corregir la hipoxemia (cuando existe en forma significativa) mediante la administración de O₂.
- Revertir la obstrucción de la vía aérea con la utilización de broncodilatadores.
- Disminuir la inflamación a través del uso de GCC sistémicos.

Los dos primeros se deberán alcanzar rápidamente. En primer lugar, la exacerbación debe ser inmediatamente reconocida por el paciente y actuar en consecuencia, para no demorar el inicio del tratamiento. Para ello, como se mencionó en el apartado "Educación", 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 describirá, se deberá intentar identificar la posible causa desencade-

Tabla 7

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 min durante la primera hora. Posteriormente, 2 inhalaciones cada 3-4 h	Inhalador de dosis medida: 100 μ g por inhalación
		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 por vía oral durante 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 suple 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

nante y, en consecuencia, si es posible, tratarla. En función de la intensidad o gravedad de la agudización asmática, se proponen actuaciones terapéuticas diferenciadas (fig. 3).

Exacerbación leve

Según los criterios de clasificación de la gravedad de la exacerbación descritos con anterioridad, se entiende como exacerbación leve la que cursa con un FEV₁ o FEM > 70% del valor teórico, una SaO₂ > 95% y sin signos de fracaso ventilatorio. Su tratamiento puede realizarse en el medio ambulatorio (no hospitalario); no obstante, la falta de respuesta favorable en los primeros 30-40 min de tratamiento, o la progresión a una mayor gravedad, obligará al traslado inmediato del paciente a un servicio de urgencias. La tabla 7 recoge las pautas y la dosificación de los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de la exacerbación leve. Éstos se pueden agrupar, en:

Agonistas- β_2 adrenérgicos de acción rápida

El uso de agonistas- β_2 adrenérgicos por vía inhalada (INH) 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. Constituyen la primera y fundamental opción terapéutica¹²⁵⁻¹²⁷. La administración mediante inhalador de dosis medida (IDM), en forma ideal con aerocámara, es por lo menos equivalente a la nebulización^{128,129}. En general, los IDM son preferibles debido a su mayor depósito pulmonar, menores efectos secundarios y menores costes. Se administrará salbutamol a dosis de 200 a 400 μ g cada 20 min durante la primera hora, seguidos de la misma dosis cada 3 a 4 h hasta la remisión de la exacerbación.

Glucocorticoides por vía oral

Proporcionan una mejora más rápida y previenen las recaídas tempranas¹³⁰. Se administrará un curso o ciclo corto de prednisona, con una dosis diaria que puede oscilar entre 0,5 a 1 mg/kg de peso ideal, que se mantendrá (sin variaciones en su dosis) entre 5 a 10 días y posteriormente se suspenderá.

Exacerbación grave y moderada

Se entiende como tal las que cursan con un FEV₁ o FEM < 70% del valor teórico, o con una SaO₂ < 95% y/o con signos clínicos de fracaso ventilatorio (véase "Diagnóstico y evaluación de la gravedad de la exacerbación"). La mayoría de ellas, al momento de recibir tratamiento, presentan una evolución > 6 h, días e incluso semanas^{11,12,131}. Esto implica la existencia de un período suficiente como para iniciar un tratamiento efectivo. La tabla 8 recoge las pautas y la dosificación de los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de las exacerbaciones grave y moderada.

Tabla 8

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	4-8 pulsaciones (100 μ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)
		2,5-5,0 mg cada 20 min (NEB intermitente) 10-15 mg/h (NEB continua)
	Formoterol	24-36 μ g (Turbuhaler®)
Agonistas β_2 -adrenérgicos sistémicos	Levosambutamol (R-salbutamol)	1,25-2,5 μ g cada 20 min (NEB intermitente)
	Adrenalina*	3 mg cada 20 min (NEB)
Anticolinérgicos	Salbutamol*	200 μ g por vía iv en 20 min, seguidos de 0,1-0,2 mg/kg/min
	Adrenalina*	0,3-0,5 μ g cada 20 min (1:1.000) (vía sc)
Glucocorticoides sistémicos	Bromuro de ipratropio	4-8 pulsaciones (18 μ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL) 0,5 mg cada 20 min (NEB intermitente)
	Prednisona, hidrocortisona	20-40 mg cada 12 h (vo) 100-200 mg cada 6 h (vía iv)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona	2 puffs (250 μ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)
	Budesónida	800 μ g cada 20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		2 g a pasar en 20 min (iv)
Sulfato de magnesio inhalado**		145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		6 mg/kg a pasar en 30 min, seguido de 0,5-0,9 mg/kg/h

IDM: inhalador de dosis medida; INHAL: inhalocámara o cámara de inhalación; iv: intravenosa; NEB: vía nebulizada; sc: subcutánea; vo: vía oral.

*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 de información.

**Como diluyente de dosis medida.

Oxigenoterapia

El uso del O₂ debe dosificarse según la saturimetría. Administrar O₂ (mediante cánula nasal o máscara) para mantener una SaO₂ > 90% (superior al 95% en embarazadas o en pacientes con patología cardíaca coexistente). Esto se logra administrando O₂ al 28-32%. La utilización de concentraciones elevadas puede conducir a la insuficiencia respiratoria^{132,133}, especialmente en los pacientes con mayor obstrucción. En ausencia de saturimetría, el O₂ deberá administrarse a una concentración baja.

Agonistas- β_2 adrenérgicos de acción rápida

La inhalación de dosis administradas en forma repetida a intervalos regulares es el tratamiento de primera línea de la crisis asmática¹²⁵⁻¹²⁷. Dosis e intervalos deberán individualizarse de acuerdo con la gravedad de la exacerbación del paciente, la respuesta al tratamiento y el sistema de administración utilizado. 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 IDM o 3 nebulizaciones^{122,134}.

La evidencia no apoya el uso de la vía intravenosa (iv)¹³⁵, que podría ser sólo utilizada en pacientes ventilados o en aquellos que no responden a la terapia inhalada. El salbutamol es el medicamento de uso más frecuente, si bien puede emplearse también terbutalina. Pueden administrarse mediante IDM con aerocámara o nebulizador de jet propulsado con O₂ a un flujo > 6 l/min. Los flujos elevados son fundamentales para generar las partículas de aerosol necesarias para su depósito en la vía aérea (< 5 µm 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^{128,129}. No hay evidencia de la superioridad de ninguno de los dos métodos en los pacientes muy graves (FEV₁ < 30%), debido a que se han excluido 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). 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 otros parámetros fisiológicos y económicos¹³⁶⁻¹³⁸.

En la mayoría de los pacientes, la nebulización continua resulta equivalente a la intermitente^{139,140}. Los pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento podrían beneficiarse de la nebulización continua. Se requiere un nebulizador apropiado.

El formoterol (LABA y de inicio rápido), administrado mediante un sistema de polvo, resulta equivalente al salbutamol o la terbutalina en pacientes con crisis moderadas o graves, y sin evidencia de un aumento de los efectos secundarios¹⁴¹. No hay evidencia en pacientes muy graves (FEV₁ < 30%), donde el requerimiento de un flujo inspiratorio mínimo podría ser una desventaja respecto al IDM. El levosalbutamol (R-salbutamol) no presenta ventajas significativas sobre la forma racémica del salbutamol¹⁴². El uso de la adrenalina por vía subcutánea (sc) o intramuscular (im) no se encuentra indicado en el tratamiento de la crisis asmática. La utilización de adrenalina nebulizada en dosis > 2 mg resulta equivalente a 5 mg de salbutamol, mientras que dosis menores resultan inferiores¹⁴³.

Anticolinérgicos

La combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol por vía INH, administrada en dosis repetidas en las crisis moderadas y graves, produce beneficios en términos de función pulmonar y hospitalizaciones (número necesario de pacientes que se debe tratar [NNT] = 14)¹⁴⁴. Al igual que en los agonistas-β₂ adrenérgicos, este panel recomienda el uso de los IDM con aerocámara frente a los nebulizadores de jet para la administración de estos fármacos, especialmente en los pacientes más graves.

Glucocorticoides sistémicos

Los GCC sistémicos deben administrarse de forma precoz (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. Estos fármacos aceleran la resolución de la obstrucción de la vía aérea y reducen las hospitalizaciones (NNT = 10)^{145,146}. Sin embargo, requieren horas para actuar (un mínimo de 4 a 6 h). La administración por vía oral resulta equivalente a la intravenosa¹⁴² y debería preferirse porque es menos invasiva y costosa. Un plan de 7-10 días de duración luego del alta en urgencias, consistente en la administración de prednisona, reduce las recaídas, así como los requerimientos de broncodilatadores¹⁴⁶. En el caso de que la duración del tratamiento no supere los 15 días, éste se podrá iniciar y finalizar en forma brusca, sin incrementos o decrementos graduales de la dosis¹⁴⁷⁻¹⁴⁹,

B

especialmente cuando los pacientes ya han comenzado el tratamiento con GCC inhalados.

C

Glucocorticoides inhalados

Pueden actuar como medicación de rescate o alivio. Así, administrados junto con broncodilatadores en forma repetida, a intervalos no mayores de 30 min y durante por lo menos 90 min, producen un incremento temprano (1-2 h) de la función pulmonar, así como una reducción de las hospitalizaciones¹⁵⁰. Este panel recomienda su utilización en pacientes con crisis severas o graves que no mejoran con el tratamiento inicial. No sustituyen la utilización de los GCC por vía sistémica.

B

A

D

C

Sulfato de magnesio

El uso de sulfato de magnesio por vía iv no se recomienda como tratamiento de rutina y sólo ha mostrado algún beneficio en el subgrupo de pacientes con obstrucción muy grave (FEV₁ < 20%)^{151,152}. 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 < 30%^{153,154}.

A

B

A

B

Aminofilina

El uso de la aminofilina iv no se recomienda como consecuencia de su bajo poder broncodilatador y de sus importantes efectos secundarios¹⁵⁵.

A

B

Heliox

El heliox (helio/O₂ en mezclas de 30:70 o 20:80) no se recomienda como tratamiento de rutina de la crisis asmática¹⁵⁶. Sólo podría generar algún beneficio en los pacientes más graves.

A

B

Antagonistas de los receptores de leucotrienos

Su utilización por vía iv o vo en pacientes con exacerbaciones moderadas produce un modesto incremento de la función pulmonar dentro de los primeros 30 min de su administración^{157,158}. No hay evidencia en pacientes más graves.

B

A

D

Antibióticos

No existen estudios que demuestren que los antibióticos modifiquen la evolución de las exacerbaciones en urgencias. Un estudio con telitromicina indicada por 10 días aumentó la recuperación en los primeros 3 días¹⁵⁹.

Otros tratamientos

No se recomiendan la hidratación con grandes volúmenes de fluidos, la fisioterapia respiratoria o la administración de mucolíticos. Los ansiolíticos y los sedantes se encuentran totalmente contraindicados debido a su efecto depresor respiratorio¹⁶⁰.

D

C

B

Ventilación no invasiva

Se ha sugerido su uso en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria debida a una exacerbación grave del asma para evitar la intubación. Existe muy poca evidencia disponible¹⁶¹.

C

Intubación orotraqueal

La decisión de intubar al paciente se basará en el juicio clínico. Las dos indicaciones absolutas son apnea o coma. Sugieren

D

fuertemente la necesidad de intubación la presencia de una función respiratoria deteriorada en niveles críticos pese al tratamiento farmacológico, la alteración del psiquismo, confusión o la incapacidad de asumir la posición supina. Debe evitarse la intubación nasal debido a la alta incidencia de sinusitis en los asmáticos, así como la posible presencia de pólipos nasales.

Criterios de hospitalización

Las decisiones deberán tomarse sobre la base de la evaluación clínica y funcional del paciente no más allá de 2-3 h de iniciado el tratamiento^{122,134}. Los 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 > 90% y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV₁ o FEM < 40%) deberían ser hospitalizados^{3,162}. En todos los casos, se recomienda observar al paciente durante 60 min para confirmar la estabilidad previamente al alta.

Ingreso a la unidad de cuidados intensivos

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

Ventilación mecánica

La estrategia recomendada es la "hipercapnia permisiva" o "hi-poventilación controlada". Ella permite una adecuada oxigenación del paciente, minimizando los riesgos de barotrauma^{163,164}.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- La exacerbación debe ser inmediatamente reconocida por el paciente y actuar en consecuencia.
- El tratamiento de las exacerbaciones leves debe incluir:
 - Broncodilatadores inhalados en dosis repetidas (salbutamol o terbutalina) (R1).
 - Curso corto con GCC por vo (R1).
- La falta de mejoría al tratamiento inicial o la progresión de la crisis son indicadores de asistencia en medio hospitalario a la mayor brevedad posible (R1).
- El tratamiento de las exacerbaciones graves-moderadas debe iniciarse de forma inmediata, en medio hospitalario, mediante:
 - Mínimas concentraciones de O₂ para mantener la SaO₂ > 90% (R1).

- Dosis múltiples de broncodilatadores inhalados (salbutamol o terbutalina e ipratropio) (R1).
- El uso de formoterol puede ser equivalente al salbutamol o la terbutalina (R2).
- GCC sistémicos (reducción de la inflamación y de las recaídas) (R1).
- Otros tratamientos como los glucocorticoides inhalados en dosis múltiples y el sulfato de magnesio por VI podrían considerarse en aquellos pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento inicial (R2).

Exacerbación asmática en pediatría

La exacerbación del asma es una emergencia médica prioritaria, que se debe diagnosticar, evaluar y tratar en el menor tiempo posible. Se ha de tener en cuenta que aun los niños que tengan un asma catalogada como leve pueden presentar exacerbaciones graves. Las exacerbaciones asmáticas pueden desencadenarse por numerosos factores: medio-atmosféricos, infecciones, exposición a neumoalérgenos o irritantes, etc. Sin embargo, la mayoría de las exacerbaciones en los niños se deben a infecciones virales (principalmente rinovirus)³⁵.

Del lactante

Reconocimiento y clasificación de la gravedad de la exacerbación

El diagnóstico de asma en los lactantes es difícil porque otras condiciones clínicas pueden cursar también con crisis obstructivas de sibilancias. El empleo del índice predictivo de asma o *asthma predictive index* proporciona una mejora en el reconocimiento del diagnóstico de exacerbación asmática en el lactante¹⁶⁵.

Al igual que en el adulto, los niños también deben evaluarse clínicamente 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 pruebas funcionales para evaluar el grado de obstrucción se debería intentar de realizar en todo niño mayor que colabore; esto último es casi imposible en los lactantes, pero lo que es factible a esta edad, y de gran utilidad, es la medición de la SaO₂. Una SaO₂ ≤ 91% o una SaO₂ ≤ 89% predicen la necesidad de un tratamiento broncodilatador prolongado por más de 4 o 12 h, respectivamente¹⁶⁶. La combinación de 3 o más de los siguientes factores: admisión previa a la UCI, SaO₂ basal ≤ 92%, puntaje clínico de asma ≥ 6/9 (véase tabla 9), uso muy frecuente de broncodilatadores y una SaO₂ ≤ 92% a la cuarta hora tras el tratamiento con GCC sistémicos predicen la necesidad de hospitalización con una probabilidad del 92-99%¹⁶⁷. Cuando no se cuente con saturómetro, se deben 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 ≥ 8/12 detecta hipoxemia (SaO₂ ≤ 91%) con altos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (tabla 9)¹⁶⁸.

Tabla 9
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 estetoscopia	Perioral al llanto	+ subcostal
2	56-70	46-60	Inspiración y espiración; con estetoscopia	Perioral en reposo	+ + supraclavicular
3	> 70	> 60	Audible sin estetoscopia	Generalizada en reposo	+ + + intercostal

rpm: respiraciones por minuto.

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, se debe considerar una puntuación de 3.

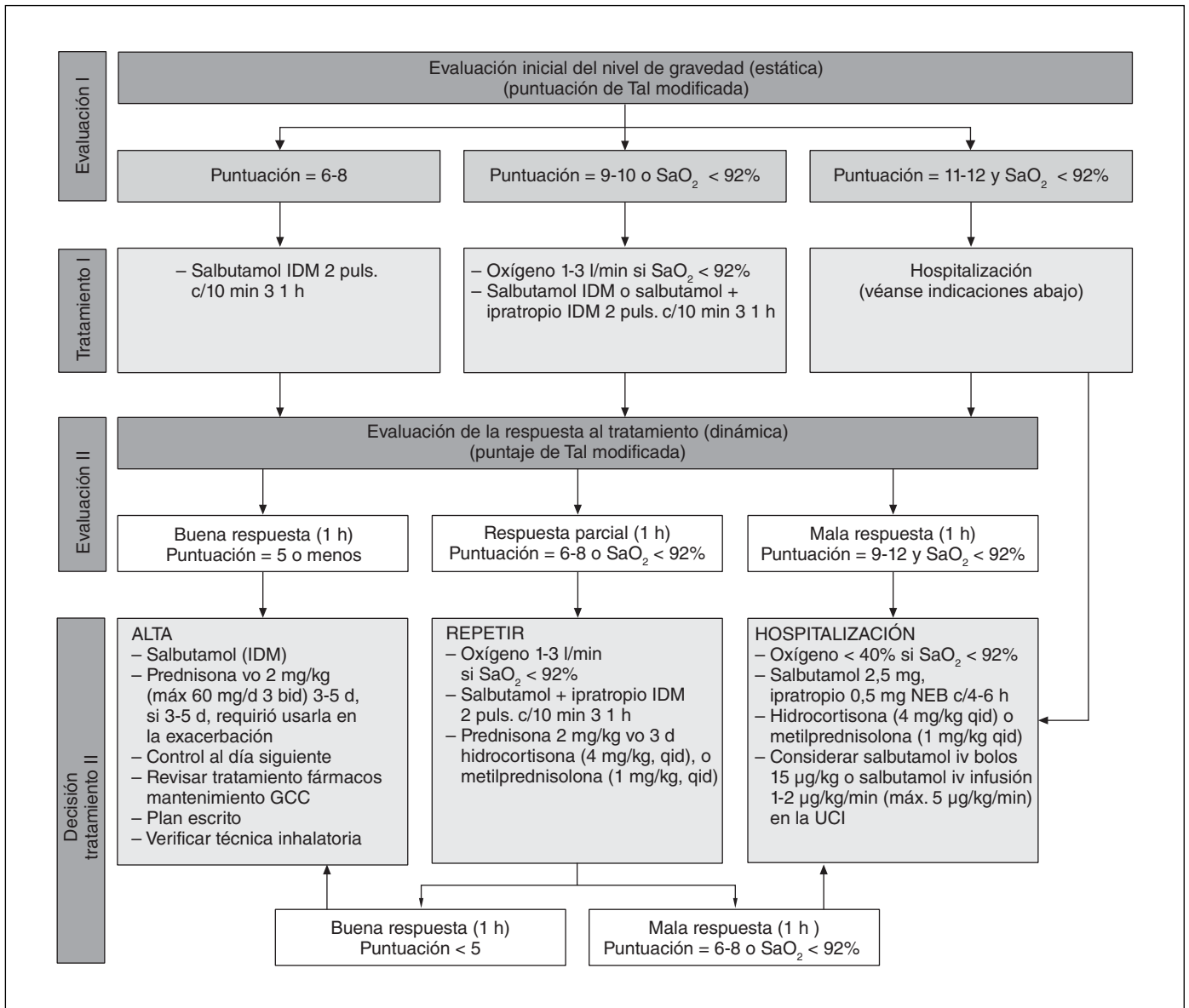


Figura 4. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del lactante.

Una $SaO_2 \leq 91\%$ tras tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves (evaluación dinámica) y éstos deben ser hospitalizados. Todo lactante con $SaO_2 \leq 91\%$ debería recibir un aporte de O_2 suficiente para normalizarla. En los casos en los que no se pueda medir la SaO_2 debe guiarse por las condiciones clínicas, evitando siempre la administración de altos flujos de O_2 .

Tratamiento de la exacerbación en el lactante

El tratamiento de la exacerbación leve puede llevarse a cabo en el ámbito de la medicina de atención primaria (fig. 4). Por el contrario, las exacerbaciones graves y moderadas serán manejadas en los servicios de urgencias. Los fármacos habitualmente empleados, son:

Broncodilatadores

– Agonistas β_2 -adrenérgicos. Son la primera línea de tratamiento. Existe una amplia evidencia de que la administración de salbutamol por vía IDM con espaciador no sólo es tan efectiva como la vía nebulizada (NEB), sino que es clínicamente superior y

C

evita las hospitalizaciones (NNT = 10)¹⁶⁹; además de ser más económica, más rápida y con menos efectos secundarios (taquicardia, desaturaciones de oxihemoglobina) que el mismo fármaco administrado por vía NEB, lo que da la oportunidad de enseñanza sobre el uso correcto de los sistemas de IDM.

C

La inmensa mayoría de los lactantes con crisis leves responden a esquemas de 2 pulsaciones de salbutamol por vía IDM cada 20-30 min durante una hora y más del 90% de los que tienen crisis moderadas a graves responden a dosis de 2 pulsaciones cada 10 min durante una o dos horas¹³. Las pulsaciones deben proporcionarse una a una, agitando el IDM antes de cada administración y siempre debe administrarse con 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 5 inspiraciones o 10 s con la aerocámara puesta, tratando de que el niño respire a volumen corriente y no llore (fig. 4). La vía de nebulización debe restringirse sólo para casos en los que requiera un aporte de O_2 para normalizar su SaO_2 . Se usa salbutamol (0,25 mg/kg, máximo de

B

C

A

5 mg) o terbutalina (5-10 mg) diluidos en solución salina hasta completar 4 ml de volumen total, durante 5 a 7 min, cada 20 min, 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.

El levalbuterol nebulizado¹⁷⁰ y la adrenalina sc o nebulizada no ofrecen ventajas sobre el salbutamol y no deben considerarse actualmente como fármacos de elección. Los agonistas-β₂ adrenérgicos por vo no deben usarse.

El papel de los agonistas-β₂ adrenérgicos por vía iv como tratamiento adicional al nebulizado permanece incierto. El salbutamol por vía iv en bolos no ofrece ventajas comparado con su administración por vía INH, por lo que se restringe su uso a aquellos sujetos en los que la terapia inhalada no sea posible o para los casos de asma grave refractaria, y en la UCI se administra con monitoreo constante de electrolitos séricos (1-2 μg/kg/min, máximo 5 μg/kg/min)¹³⁵.

- Anticolinérgicos. En las crisis moderadas-graves con mala respuesta al tratamiento inicial o con deterioro de la condición del paciente, agregar a los agonistas-β₂ adrenérgicos dosis múltiples de bromuro de ipratropio resulta en una mejoría de la función pulmonar y reduce el riesgo de hospitalización en un 30% (NNT = 13)¹⁴⁴. Se deben utilizar dosis frecuentes de bromuro de ipratropio (250 μg/dosis mezcladas con los agonistas-β₂ adrenérgicos en solución que se debe nebulizar) durante las primeras 2 h. Al nebulizar los anticolinérgicos, se debe usar protección ocular.

Glucocorticoides

Los GCC sistémicos (por vía iv, im o vo) se deben administrar a todos los lactantes con crisis asmáticas moderadas y graves (especialmente si no hay respuesta a los agonistas-β₂ adrenérgicos) o si la exacerbación ocurrió cuando el paciente estaba en tratamiento con GCC por vo o si usaron GCC sistémicos en exacerbaciones previas. En lactantes, el uso de prednisona (2 mg/kg por vo, máximo 60 mg) produce mejoría clínica y reduce la necesidad de hospitalización en las primeras 4 h del tratamiento comparado con placebo¹⁷¹. Las vías iv y vo tienen efectos equivalentes y no hay beneficio al usar dosis muy altas. Se debe preferir la administración por vo porque es menos invasiva y más barata, y reservar la vía iv (p. ej., hidrocortisona 4 mg/kg, repetida cada 4 h) para los casos graves o cuando los niños no son capaces de retener la vo. La administración por vo posterior al alta de la urgencia reduce las recaídas¹³⁰. Al alta de la urgencia, se debe seguir con el mismo GCC por vo por 3 a 5 días (a dosis fija) y si hay dudas sobre su adhesión, la administración de una dosis de dexametasona por vía im (1,7 mg/kg) es muy eficaz¹⁷².

El efecto del uso de GCC por vía INH en 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 GCC inhalados (administradas en intervalos < 30 min durante 90 min o más) producen un beneficio clínico y funcional temprano (1-2 h de iniciado el tratamiento) y reducen la tasa de hospitalización (entre 2 a 4 h) en comparación con los GCC por vía sistémica o placebo¹⁵⁰.

Otras terapias

- Aminofilina o teofilina por vía iv. 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 aconseja¹⁷³. En estos casos excepcionales de crisis asmáticas graves o broncospasmo refractarios al tratamiento agresivo, se puede administrar teofilina por vía iv, siempre en una UCI y con monitoreo de los valores séricos de teofilina.
- Sulfato de magnesio. Se ha usado en las crisis asmáticas graves refractarias al tratamiento convencional en forma de infusión por vía iv lenta (40 mg/kg/día, máximo 2 g); sin embargo, no hay suficientes datos para aconsejar su uso tanto por vía sistémica como inhalada.
- Otros. Los antagonistas de leucotrienos, LABA, ketamina, lidocaína, furosemida y 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, excepto si se sospecha una infección bacteriana. No existe evidencia que sustente la aplicación de kinesioterapia respiratoria en el curso de la crisis asmática y algunas maniobras kinésicas, como la percusión torácica, están claramente contraindicadas.

Del niño

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, pobre respuesta al tratamiento de base, antecedentes de ataques previos graves que han requerido terapia por vía 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 la duración de la hospitalización ni las recaídas. Los criterios de valoración se expresan en la tabla 10. La escala de puntuación *pulmonary score* es un método sencillo y de fácil aplicación para valorar la gravedad de la exacerbación¹⁷⁴ y además permite la integración de los valores de SaO₂ (tabla 11). Si no se dispone de un pulsioxímetro, el uso de

Tabla 10
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 delante El lactante no come
Habla	Normal (frases)	Con dificultad (frases cortas)	Entrecortada, monosílabos
Tiraje	No	Sí	Sí (+ +)
Frecuencia respiratoria	Normal a 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)
Sibilancias	Moderadas	Evidentes	Importantes/ausentes
SaO ₂ (%)	> 95	92-95	< 92

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

los músculos accesorios y de pulso paradójico se correlaciona bien con la presencia de hipoxemia¹⁷⁵. La bradicardia, la cianosis ($\text{SaO}_2 < 88\%$), 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.

Tabla 11
Valoración clínica (*pulmonary score*) de la exacerbación asmática

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

ppm: pulsaciones por minuto.

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

D

Tratamiento de la exacerbación en el niño

Las exacerbaciones leves-moderadas pueden tratarse en atención primaria o en los servicios de urgencias hospitalarios. Las crisis graves deben remitirse a los servicios de urgencias hospitalarios tras la administración de las primeras dosis de broncodilatadores y GCC (fig. 5)¹⁷⁶.

C

Broncodilatadores

– Agonistas β_2 -adrenérgicos. Las dosis repetidas de agonistas β_2 -adrenérgicos administradas de forma temprana por vía INH son la primera línea de tratamiento, independientemente de la edad del paciente y su nivel de gravedad. El sistema IDM realizado mediante cámara de inhalación es más eficaz que los nebulizadores^{129,169}. Habitualmente, las crisis leves responden a la administración de 2-4 pulsaciones de 100 μg de salbutamol cada 20 min en la primera hora. También pueden administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 μg de salbutamol, administradas 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

A

D

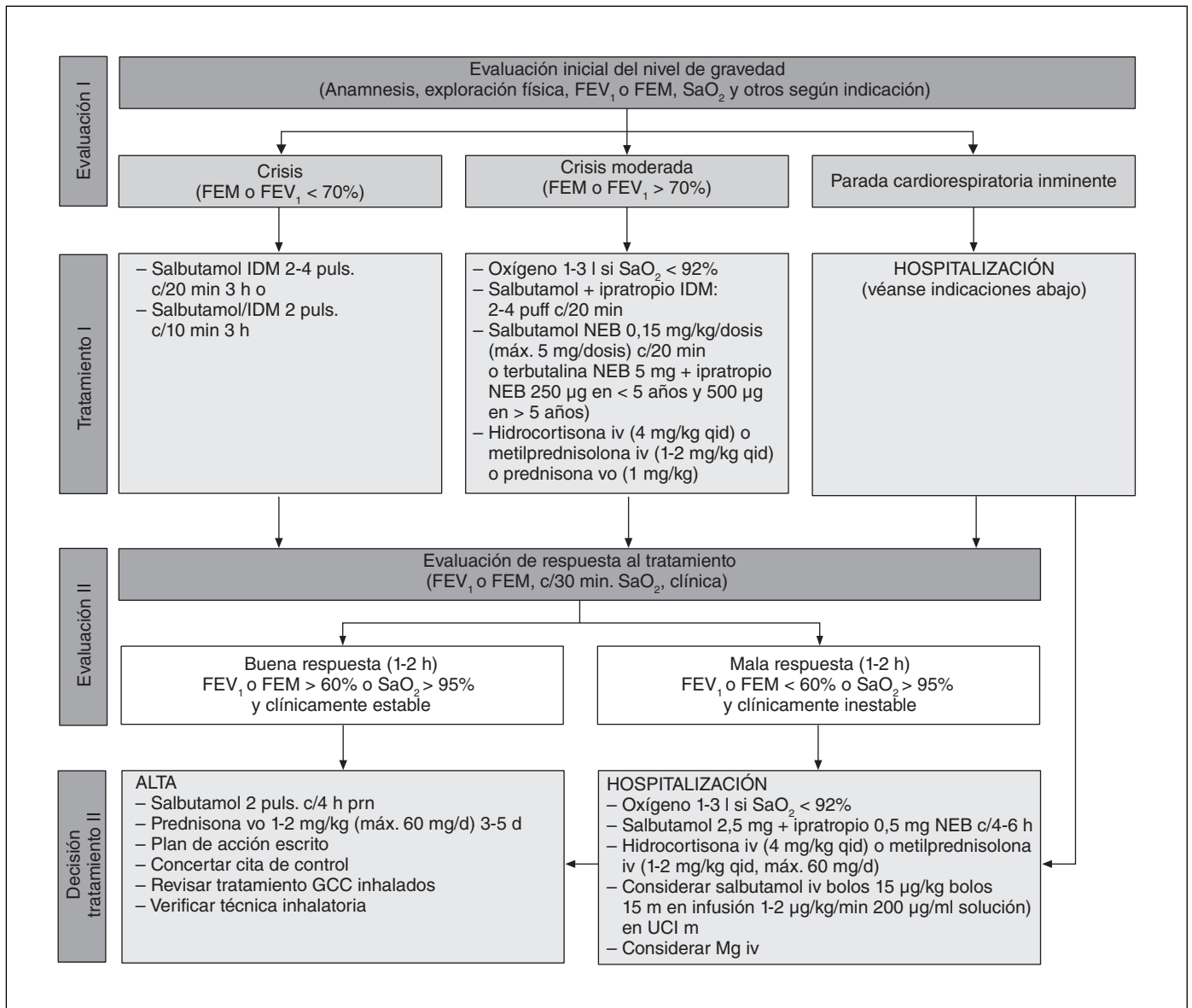


Figura 5. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del niño.

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 alternativa eficaz en la crisis aguda grave.

El uso de salbutamol endovenoso en bolo (dosis de 15 µg/kg) no ofrece ventajas significativas ni clínicas ni funcionales al compararlo con la vía inhalatoria¹³⁵.

El levalbuterol no parece ofrecer ventajas significativas respecto al tratamiento habitual con salbutamol^{170,177-178}.

Existe evidencia que constata que el formoterol administrado mediante un sistema de polvo resulta equivalente al salbutamol o la terbutalina en niños (mayores de 6 años) y adolescentes con crisis moderadas o graves y sin evidencia de un aumento de los efectos secundarios¹⁴¹. Podría ser particularmente efectivo en niños capaces de inhalar preparaciones en polvo seco (generalmente mayores 12 años).

La adrenalina nebulizada no mejora significativamente la función pulmonar en niños comparada con salbutamol o terbutalina¹⁴³.

– Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio). El uso de dosis múltiples de bromuro de ipratropio combinados con agonistas-β₂ adrenérgicos fue significativamente eficaz en mejorar la función pulmonar y reducir las hospitalizaciones en las crisis moderadas-graves¹⁴⁴. La dosis que se debe nebulizar es de 250 µg/4-6 h (en pacientes con un peso < 30 kg) y 500 µg/4-6 h (en sujetos con un peso > 30 kg). Cuando se utilizan cámaras, la dosis es 2-4 pulsaciones (40-80 µg). No existe evidencia de utilidad en las crisis leves.

Glucocorticoides

Al igual que en otros grupos etarios, cuando se utilizan de forma muy temprana (primera hora), han demostrado una gran eficacia; la vía de elección es la oral¹⁷⁹. 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 por vo de prednisona son equivalentes a las dosis por vía iv de metilprednisolona. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/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. El deflazacort (dosis de 1,5 mg/kg por vo) y la prednisolona (dosis de 1 mg/kg por vo) tienen similar efecto clínico y sobre la función pulmonar en escolares con crisis asmáticas moderadas¹⁵. El uso por vía INH en dosis múltiples (intervalos < 30 min) durante por lo menos 90 min puede utilizarse como medicación de rescate, en particular en los pacientes más graves o con mala respuesta al tratamiento inicial¹⁵⁰. Las dosis recomendadas son: fluticasona nebulizada 500 mg cada 15-20 min, budesónida nebulizada 800 µg cada 30 min, budesónida por vía IDM con aerocámara 500 µg cada 10-15 min o 400 µg cada 30 min.

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 NEB asociada a agonistas-β₂ adrenérgicos proporciona escaso beneficio¹⁸⁰.

Heliox

No existe evidencia de que su uso resulte beneficioso en niños con exacerbación asmática en el ámbito de urgencias¹⁵⁶.

Oxigenoterapia

Al igual que en los adultos, la hipoxemia es leve o moderada, por lo que en principio será suficiente un pequeño aporte de oxí-

geno (1-3 l/min). Debe administrarse en todos los pacientes con SaO₂ < 94%, con la finalidad de mantenerla por encima de la cifra citada, suprimiéndolo al alcanzar una SaO₂ > 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 en el empeoramiento de la hipercapnia en la insuficiencia respiratoria aguda en el niño, aunque se debe ser cauto en este apartado.

Control posterior

El seguimiento estrecho de los pacientes en las 48-72 h posteriores a la consulta por crisis asmática proporciona un beneficio clínico¹⁸¹. Los planes escritos de actuación terapéutica en situaciones concretas, personalizados, y establecidos en pacientes con asma moderada o grave, son una buena estrategia para el manejo del asma.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. Administración de oxígeno si la SaO₂ es inferior al 94% o inminente falla respiratoria clínica (R1).
2. Agonistas β₂-adrenérgicos (salbutamol) por vía IDM son la primera línea del tratamiento. La vía nebulizada se reserva para los casos en que se requiera aporte de O₂ (R1).
3. Adición de bromuro de ipratropio (inhalaado o nebulizado) en dosis múltiples sólo en las exacerbaciones moderadas y graves (R1).
4. Los GCC sistémicos (de preferencia por vo) para todos los pacientes con crisis moderadas y graves, especialmente si no hubo respuesta a los agonistas β₂-adrenérgicos (R1).
5. Para las exacerbaciones graves que no responden al tratamiento señalado anteriormente, se deben considerar los GCC inhalados en dosis múltiples, o el sulfato de magnesio por vía IV con la finalidad de reducir la intubación, pero sin retrasarla (R2).

ALERTA: las cinco recomendaciones básicas

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

1. La prevención de la exacerbación descansa en la medición objetiva del nivel de control habitual del asma, el empleo constante de fármacos preventivos antiinflamatorios (GCC inhalados) y la educación del paciente.
2. La evaluación de la exacerbación asmática de forma objetiva (nivel de FEV₁ 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, FEV₁ o FEM (evaluación dinámica).
4. El tratamiento debe iniciarse de forma inmediata e incluirá concentraciones bajas de O₂, dosis múltiples de broncodilatadores inhalados de acción rápida y GCC sistémicos.
5. El manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación en el niño no difiere sustancialmente del manejo del adulto; lógicamente, se ajustarán las dosis de los fármacos a su tamaño.

Declaración 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.

Bibliografía

- Rodrigo GJ, Plaza V, Bellido-Casado J, Neffen H, Bazús MT, Levy G, et al. Changes in the characteristics of patients hospitalized for acute asthma over a ten-year period (1994-2004) in Spain and Latin-America: the Eagle study. *Brazilian J Pulmonology*. 2009;35:635-44.
- Rodrigo GJ. ¿Están verdaderamente basadas en la evidencia las guías sobre el asma? Un análisis crítico. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:81-6.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
- 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;156:889-93.
- 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;160:594-9.
- 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.
- Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*. 2002;121:329-33.
- Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1804-9.
- Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002;19:846-52.
- Antó JM, Sunyer JM. Epidemic asthma. En: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM, editors. *Difficult asthma*. Londres: Martin Dunitz Ltd, 1999; p. 333-40.
- 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.
- Rodrigo G, Rodrigo C. Rapid-onset attack: a prospective study cohort about characteristics and response to emergency department treatment. *Chest*. 2000;118:1547-52.
- 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;29:264-9.
- Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, Valiño López P, Vereia Hernando H. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:256-62.
- Gartner S, Cobos N, Pérez Yarza E, Moreno A, Liñán S, De Frutos C. Estudio comparativo de la eficacia de deflazacor frente a prednisona en el tratamiento de la crisis asmática moderada. *Un Pediatr (Barc)*. 2004;61:207-12.
- Morell F, Genover T, Benaque E, Picado C, Muñoz X, Cruz MJ. Incidencia y características de las agudizaciones asmáticas en Barcelona (ASMABII). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:550-5.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma. United States, 1980-1999. *MMWR CDC Surveill Summ*. 2002; 51:1-13.
- 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; 156:787-93.
- Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322-6.
- 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;106:493-9.
- Borderías Clau L, Zabaleta Murguionda M, Riesco Miranda JA, Pellicer Ciscar C, Hernandez Hernandez JR, Carrillo Díaz T, et al. *Arch Bronconeumol* 2005;41: 313-21.
- Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma*. 2005;42:373-8.
- Plaza V, Serra-Batllés 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;33:457-61.
- Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, De Marco R. International variations in asthma treatment compliance. *Eur Respir J*. 1999;14:288-94.
- 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.
- Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:937-44.
- Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*. 2002;121:1407-13.
- Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, Shinar CM, Aelony Y, Aharonian H, et al. Risk factors for near-fatal asthma. *Chest*. 2004;126:1138-46.
- Plaza V, Serra-Batllés J, Comella A, Badiola C. Differences in asthma clinical outcomes according to the initial severity. *J Asthma*. 2005;42:207-11.
- Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA*. 1992;268:3437-40.
- 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: 242-4.
- Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:99-104.
- 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;113:303-6.
- 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;106:607-10.
- Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. *Epidemiology*. Thorax. 2006; 61:722-8.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32:545-54.
- Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:344-50.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or diary? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1330-4.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14:902-7.
- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99:553-8.
- 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.
- 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;117:549-56.
- Vega JM, Badiola 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: 867-72.
- Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, González Broin M, Contrera M, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the Asthma Control Test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:17-22.
- 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;89:251-8.
- Calfee CS, Katz PP, Yelin EH, Iribarren C, Eisner MD. The influence of perceived control of asthma on health outcomes. *Chest*. 2006;130:1312-8.
- 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;98:146-52.
- 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;54:103-7.
- Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59:922-4.
- Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:490-6.
- 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;159:1043-51.
- 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;154:866-9.
- 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;360:1715-21.
- 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;54:108-14.
- 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 bclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*. 2001;119:1322-8.
- 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*. 2005; 352:2163-73.
- Jones SL, 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;164:738-43.
- Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkan N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:645-50.
- 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: 1492-9.
- 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;174:260-7.

61. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006340.
62. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473-8.
63. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1693-722.
64. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest.* 2002;122:2217-23.
65. FitzGerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations. 4: Prevention. *Thorax.* 2006;61:992-9.
66. 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;361:1071-6.
67. 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;153:1481-8.
68. 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;337:1405-11.
69. 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;170:836-44.
70. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids vs salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax.* 2005;60:730-4.
71. 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;113:245-51.
72. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 déjà vu. *Chest.* 2006;129:3-5.
73. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiñá M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003;58:204-10.
74. 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;341:1966-73.
75. 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;18:254-61.
76. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:1519-28.
77. 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;356:2040-52.
78. 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;171:129-36.
79. 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;26:819-28.
80. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo U. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006;368:744-53.
81. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27:483-94.
82. Lofdahl CG, Reiss TF, Lef J, 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;319:87-90.
83. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting β -agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:228-34.
84. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahela T, 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.
85. 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;151:969-74.
86. Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misirligil Z. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *J Asthma.* 2004;41:279-83.
87. Christy C, Aligne CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations. *Arch Dis Child.* 2004;89:734-5.
88. Sheikh A, Alves A, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;1:CD002165. DOI: 10.1002/14651858.CD002165.
89. 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:CD001117.
90. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1308-19.
91. 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;115:620-6.
92. Clark NM, Nothwehr F, Gong M, Evans D, Maiman LA, Hurwitz ME, et al. Physician-patient partnership in managing chronic illness. *Acad Med.* 1995;70:957-60.
93. Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir Med.* 2000;94:2-9.
94. 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.
95. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest.* 2006;130 Suppl 1: S65-S72.
96. Douglass J, Aaroni R, Goeman D, Stewart K, Sawyer S, Thien F, et al. A qualitative study of action plans for asthma. *BMJ.* 2002;324:1003-5.
97. 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;11:291-7.
98. Lahdensuo A. Guided self management of asthma - How to do it. *BMJ.* 1999;319:759-60.
99. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J.* 2000;16:333-48.
100. 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;163:12-8.
101. 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.
102. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59:94-9.
103. Ten Brinke AT, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schimidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005;26:812-8.
104. 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.
105. 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;63:1415-9.
106. Edmond SD, Reed CR, Graff LG, Clark S, Camargo CA. Asthma education in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2000;36:2004-11.
107. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax.* 2002;57:869-74.
108. Emerman CL, Cyduka R. Effect of pulmonary function test on the management of acute asthma. *Arch Intern Med.* 1995;155:2225-8.
109. Dahlén I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest.* 2002;122:1633-7.
110. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol.* 2004;40:24-33.
111. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RJ, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med.* 1992;326:501-6.
112. 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;57:1034-9.
113. Teerlink CC, Hegewald MJ, Cannon-Albright LA. A genealogical assessment of heritable predisposition to asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:865-70.
114. McFadden ER, Kisser R, De Groot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med.* 1973;288:221-5.
115. 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;11:64-9.
116. Rodrigo G, Rodrigo C. Assessment of the patient with acute asthma in the emergency department. A factor analytic study. *Chest.* 1993;104:1325-8.
117. Silverman RA, Flaster E, Enright PL, Simonson SG. FEV₁ performance among patients with acute asthma. Results from a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007;131:164-71.
118. 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.
119. 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;118:348-52.
120. 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;12:579-86.
121. 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.
122. Rodrigo C, Rodrigo G. Therapeutic response patterns to high and cumulative doses of salbutamol in acute severe asthma. *Chest.* 1998;113:593-8.

123. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response in acute asthma patients in the emergency department. *Chest*. 1998;114:1016-21.
124. 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.
125. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirlauf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1993;22:1847-53.
126. 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;22:1842-6.
127. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:41-7.
128. 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;127:335-71.
129. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;2:CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub2.
130. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;1:CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
131. Kolbe J, Fergusson W, Garret J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax*. 1998;53:241-7.
132. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000;117:728-33.
133. 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;124:1312-7.
134. 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;155:545-8.
135. 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;1:CD002988. DOI: 10.1002/14651858.CD002988.
136. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest*. 2002;121:1036-41.
137. Osmond MH, Gazarian M, Henry RL, Clifford TJ. Barriers to metered-dose inhaler/spacer use in Canadian pediatric emergency departments: a national survey. *Acad Emerg Med*. 2007;14:1106-13.
138. Hurley KF, Sargeant J, Duffy J, Sketris I, Sinclair D, Ducharme J. Perceptual reasons for resistance to change in the emergency department use of holding chambers for children with asthma. *Ann Emerg Med*. 2008;51:70-7.
139. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs. intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2002;122:160-5.
140. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003b;4:CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
141. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodríguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:247-52.
142. Nowak R, Emerman CH, Hanrahan JC, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med*. 2006;24:259-67.
143. 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;24:217-22.
144. 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.
145. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the Emergency Department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 1999;116:285-95.
146. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;3:CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
147. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 1987;147:2201-3.
148. O'Driscoll BR, Kalra S, Pickering CAC, Carroll KB, Woodcock AA, Wilson M. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet*. 1993;341:324-7.
149. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of "abruptly stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med*. 1995;89:101-4.
150. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2006;130:1301-11.
151. 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;1:CD001490. DOI: 10.1002/14651858.CD001490.
152. 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;122:489-97.
153. 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;4:CD003898. DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub4.
154. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Is there a place for nebulized magnesium sulfate in the treatment of acute asthma? A systematic review. *Curr Ther*. 2006;1:181-5.
155. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta₂-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;4:CD002742. DOI: 10.1002/14651858.CD002742.
156. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;4:CD002884. DOI: 10.1002/14651858.CD002884.pub2.
157. 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;167:528-33.
158. Cylly AC, Kara A, Ozdemir T, Ogus C, Gulkesen KH. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma. *Respir Med*. 2003;97:533-6.
159. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1589-600.
160. 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.
161. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest*. 2003;123:1018-25.
162. Grunfeld A, Fitzgerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J*. 1996;3:322-24.
163. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:385-7.
164. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:870-4.
165. 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;162:1403-6.
166. 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;145:641-5.
167. 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;139:273-7.
168. 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;27:423-7.
169. 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;145:172-7.
170. Carl JC, Myers TR, Kirchner HL, Kerckmar CM. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr*. 2003;143:731-6.
171. 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;92:513-83.
172. 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.
173. 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;2:CD001276. DOI: 10.1002/14651858.
174. Smith SR, Baty BH, Hodge D. Validation of the pulmonary score. An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med*. 2002;9:99-104.
175. 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;73:771-5.
176. Carroll W, Lenney W. Drug therapy in the management of acute asthma. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92:82-6.
177. Qureshi F, Zaritsky A, Welch C, Meadows T, Burke BL. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma. *Ann Emerg Med*. 2005;46:29-36.
178. 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.
179. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:586-90.
180. 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;102:143-9.
181. 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.