



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

www.archbronconeumol.org



## Introducción

Vicente Plaza Moral<sup>a,\*</sup> y Juan Ruiz Manzano<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Coordinador del Área de Asma de la SEPAR, Barcelona, España

<sup>b</sup>Presidente de la SEPAR, Barcelona, España

Este suplemento de la revista ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA tiene como principal objetivo actualizar los conceptos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades respiratorias que con mayor frecuencia precisan atención o visitas en los servicios de urgencias y emergencias de nuestro ámbito, concretamente, exacerbación asmática, agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía adquirida en la comunidad y tromboembolismo pulmonar. Por otro lado, servirá también para, en el apartado de la exacerbación asmática, publicar un documento de consenso reciente entre el área de asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y el Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), la versión actualizada de la Guía ALERTA-2 (América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática).

Las exacerbaciones o agudizaciones de las enfermedades respiratorias, agudas y crónicas, por frecuencia, impacto y consecuencias, constituyen un capítulo de gran importancia de la medicina de urgencias y de la neumología en general. Las exacerbaciones de enfermedades crónicas, como la EPOC y el asma, condicionarán no sólo el pronóstico inmediato de la agudización, desafortunadamente a veces infausto, sino también el pronóstico futuro y la evolución de la enfermedad. Por otro lado, la neumonía adquirida en la comunidad y el

tromboembolismo pulmonar, por la elevada prevalencia de la primera y la gravedad con la que acostumbra a presentarse el segundo, obligan a una adecuada valoración diagnóstica e intervención terapéutica.

Recientes avances en dichos apartados nos han animado, en la junta directiva de la SEPAR, a preparar dicha actualización. Pero en esta ocasión, considerando al profesional sanitario que atiende a estos pacientes, agrupamos en un solo volumen los aspectos más destacados de la patología respiratoria aguda. De ahí su nombre, neumología de urgencias. La propuesta de autores para elaborar los capítulos ha sido la más institucional y representativa posible de nuestra sociedad. Así, se invitó a redactarlos a los coordinadores de las comisiones ejecutivas de las cuatro áreas de la SEPAR que abordan las enfermedades respiratorias antes mencionadas, las áreas de asma, EPOC, tuberculosis e infecciones respiratorias (TIR) y circulación pulmonar.

Finalmente, agradecemos a AstraZeneca el patrocinio del presente suplemento. Confiamos que contribuya a su mayor difusión entre los profesionales sanitarios implicados en la asistencia del paciente respiratorio urgente, independientemente de su especialidad, y muy particularmente entre los de los servicios de urgencias y emergencias médicas y los de la atención primaria, a los que va dirigido.

\*Autor para correspondencia.

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



# 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<sup>a</sup>, Vicente Plaza Moral<sup>\*b</sup>, Santiago Bardagí Forns<sup>c</sup>, José A. Castro-Rodríguez<sup>d</sup>, Alfredo de Diego Damiá<sup>e</sup>, Santos Liñán Cortés<sup>f</sup>, Carlos Melero Moreno<sup>g</sup>, Luis J. Nannini<sup>h</sup>, Hugo Neffen<sup>i</sup> y Jorge Salas<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay; Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana del Tórax (2006-2008), Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup>Servicio 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

<sup>c</sup>Unidad de Neumología, Hospital de Mataró, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

<sup>d</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santiago, Chile

<sup>e</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

<sup>f</sup>Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital de Nens de Barcelona, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Barcelona, España

<sup>h</sup>Sección de Neumonología, Hospital G. Baigorria, Universidad Nacional de Rosario, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santa Fe, Argentina

<sup>i</sup>Unidad de Medicina Respiratoria, Hospital de Niños O. Alassia, Asociación Latinoamericana del Tórax, Santa Fe, Argentina

<sup>j</sup>Instituto 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<sub>NO</sub>: óxido nítrico en aire espirado.  
 FEV<sub>1</sub>: 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-β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción larga.  
 NEB: vía nebulizada.  
 NNT: número necesario de pacientes que se debe tratar.  
 PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico.  
 PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno.  
 SABA: agonistas-β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta.  
 SaO<sub>2</sub>: 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 España<sup>1</sup>. 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 asmática<sup>2</sup>.

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 [FEV<sub>1</sub>] o flujo espiratorio máximo [FEM])<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>. 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 síntomas<sup>6</sup>. Esta situación afecta especialmente a los pacientes con antecedentes de asma casi fatal y también es más probable en los varones<sup>7</sup>.

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<sup>8,9</sup>. 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 mundo<sup>10</sup>.

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<sup>9,11,12</sup>.

### 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-

ción<sup>13-16</sup>. 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 urgencias<sup>17</sup>. 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 conlleva<sup>18-21</sup>.

Diversos estudios recientes muestran que existe un significativo descenso en las tasas de mortalidad por asma en los últimos años<sup>22</sup>. Hasta un 36% de la población asmática puede experimentar anualmente exacerbaciones, de diferente intensidad, incluidos los pacientes con un asma persistente leve<sup>23</sup>. 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<sup>8,24-29</sup>.

Las mujeres tienen el doble de riesgo en comparación con los varones de ingresar en un hospital por una exacerbación asmática<sup>30</sup>; 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 menstruación<sup>31</sup>. Los posibles desencadenantes son múltiples; entre éstos, destacan las infecciones virales del tracto respiratorio superior, particularmente los rinovirus<sup>32</sup>, los aeroalérgenos (pólenes y esporas de hongos)<sup>33</sup> y los cambios climáticos<sup>34</sup>. Existe una significativa mayor proporción de exacerbaciones en las estaciones frías del año, especialmente, en otoño e invierno<sup>1,35</sup>.

## 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 terapéutica<sup>36</sup>. 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 tratamiento<sup>37</sup>. 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 asma<sup>36</sup>. 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 aisladas<sup>38</sup>. Entre éstos:

- El ACQ (cuestionario para medir el control del asma)<sup>39</sup> 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 (FEV<sub>1</sub>). Existe una adaptación al español (<http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm>) y versiones simplificadas que aportan información de similar grado<sup>40</sup>.
- Recientemente, se ha publicado el ACT (prueba de control del asma)<sup>41</sup>. 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 <sub>1</sub> )	Normal	< 80% del predicho o mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más por año	Una en cualquier semana

FEV<sub>1</sub>: 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<sup>41,42</sup>. Recientemente, se ha validado al español<sup>43</sup> (disponible en: [http://www.asthmacontrol.com/index\\_es](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 pulmonar<sup>44</sup>.

- El cuestionario PCAQ (prueba de percepción del control del asma)<sup>45</sup> se ha comportado como una medida predictora en la utilización de recursos<sup>46</sup>. 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 empleada<sup>47</sup>. Por el momento, no existe una versión en español del cuestionario.

### Función pulmonar

Las mediciones de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>, FEM e hiperrespuesta bronquial [HRB] inespecífica) no tienen una buena correlación con los síntomas ni con determinaciones de otras variables sobre el control<sup>48</sup>. Sin embargo, pueden ayudar al compararse con datos previos del paciente<sup>49</sup> 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 síntomas<sup>50</sup>. Los pacientes tratados con estrategias terapéuticas ajustadas a las variaciones en la PC<sub>20</sub>, complementada con síntomas, tienen un control más estable que los tratados con estrategias convencionales<sup>51</sup>.

### Marcadores de la inflamación

- La cantidad de eosinófilos en el esputo inducido ha demostrado su eficacia en la valoración del control<sup>52</sup>, logrando reducciones significativas de la eosinofilia en esputo y un menor número de exacerbaciones graves e ingresos hospitalarios en comparación con otras estrategias<sup>53</sup>.
- El óxido nítrico en aire espirado (FE<sub>NO</sub>) ha demostrado su utilidad en el ajuste del tratamiento esteroideo<sup>54-56</sup>, en predecir los cambios del control<sup>57</sup>, en valorar la intensidad y el control<sup>58</sup>, y en predecir las exacerbaciones<sup>59</sup> conjuntamente con el FEV<sub>1</sub>. La medición aislada de FE<sub>NO</sub> bronquial y alveolar proporciona un mayor poder discriminativo entre un buen y un

pobre control<sup>60</sup>. No obstante, un reciente metaanálisis ha cuestionado su utilidad al no añadir beneficios al seguimiento tradicional definido por las guías<sup>61</sup>. Tanto la determinación del FE<sub>NO</sub>, 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<sub>NO</sub> resulta más fácil de realizar<sup>62</sup>.

- Análisis del condensado exhalado<sup>63</sup>. 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 variables<sup>64</sup>: clínicas (preguntas sobre frecuencia de síntomas), función pulmonar (FEV<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> y FEM), y marcadores de la inflamación incruentos (eosinofilia en esputo y FE<sub>NO</sub>). 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<sup>37,65</sup>.

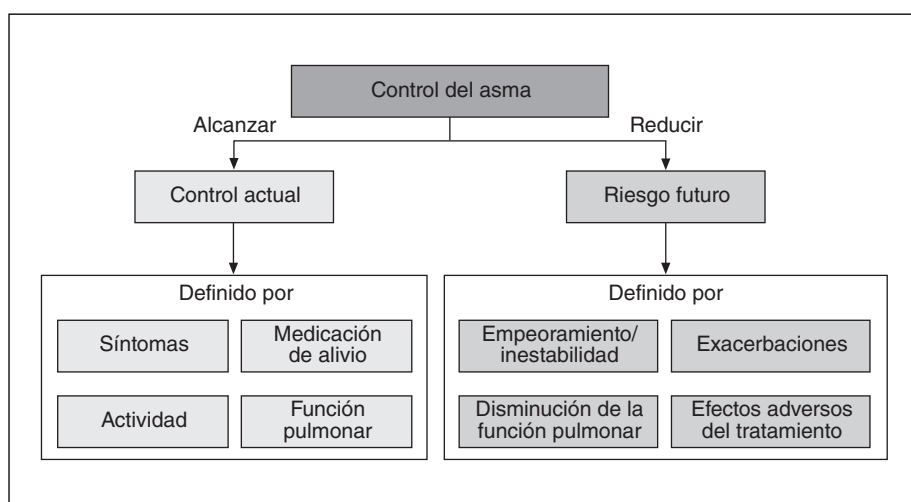


Figura 1. Niveles de control de la enfermedad asmática. Modificada de Taylor et al<sup>36</sup>.

**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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga, inhalados (salmeterol, formoterol); SABA: agonistas  $\beta_2$ -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  $\mu\text{g}$  al día), constituyen el grupo farmacológico de elección y el primer tratamiento (nivel 2)<sup>66</sup>. Si no se alcanza un control óptimo (nivel 3), la adición de agonistas- $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (LABA) (salmeterol o formoterol) a los GCC disminuye el número de exacerbaciones, controla mejor los síntomas e incrementa la función pulmonar<sup>67-70</sup>. En dicho caso es recomendable administrarlos combinados en un solo dispositivo; ello puede conllevar una mayor cumplimiento por parte del paciente<sup>71</sup>. 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, teofilina<sup>72</sup> o antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast o zafirlukast)<sup>73</sup>. 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<sup>74,75</sup>. En todos los niveles se añadirán, a demanda del propio paciente, agonistas- $\beta_2$  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<sup>76,77</sup>.

### 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- $\beta_2$  adrenérgicos de acción rápida como tratamiento de alivio. Para alcanzar el control total, se emplean las dosis de GCC necesarias<sup>69</sup>. **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 estrategias<sup>78-80</sup>. **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<sup>53,81</sup> y grado de HRB no específica<sup>51</sup>, 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)<sup>73,82</sup>. 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<sup>83,84</sup>. **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 exacerbaciones<sup>85</sup>. **A**
- Vacunación antigripal (influenza). La reciente evidencia disponible no avala su indicación<sup>86,87</sup>. **B**
- Vacunación antineumocócica. No existe evidencia que la sustente<sup>88</sup>. **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- $\beta_2$  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 sanitarios<sup>69</sup>. 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 diaria<sup>89-91</sup>.

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 decisiones<sup>92-95</sup>.

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<sup>96,97</sup>. 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 4<sup>98-101</sup>.

### 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<sup>49,96,100,102</sup>.

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<sup>101,103,104</sup>.

Consta de dos partes básicas<sup>98,102,105</sup>, 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<sup>106,107</sup>, y se remitirá el enfermo a su médico habitual (antes de las cuatro semanas tras la exacerbación)<sup>96,102</sup>.

### 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 riesgo<sup>3</sup>. 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 terapéutico<sup>108</sup>. 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<sup>9,12</sup>. Deberán indagarse la presencia de factores de riesgo de asma fatal (véase tabla 6)<sup>7,8,100,109-113</sup>. 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 interpretación<sup>114</sup>. Por el contrario, la presencia de tiraje alto, manifestado como depresión inspiratoria del hueco supraesternal, puede ser un indicador confiable de obstrucción grave (evidencia D).

La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV<sub>1</sub>) 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 <sub>1</sub> o FEM	> 70%	< 70-50%		Medida objetiva de la obstrucción de la vía aérea y de la respuesta al tratamiento
SaO <sub>2</sub>	> 95%	< 95%	< 90%	Determina el nivel de hipoxemia. Pobre predictor de la respuesta al tratamiento
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Normal	80-60	< 60	Pobre correlación con el nivel de obstrucción
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	< 40	> 40	> 40	Signo tardío. Pobre correlación con el nivel de obstrucción

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; lpm: latidos por minuto; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; PaO<sub>2</sub>: 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 <sub>2</sub> -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 al<sup>7</sup>, Turner et al<sup>8</sup>, Hopman et al<sup>97</sup>, Edmond et al<sup>106</sup>, Osman et al<sup>107</sup>, Emerman y Cydulka<sup>108</sup>, Dahlén y Janson<sup>109</sup>, Rodrigo et al<sup>110</sup>.

tan razonablemente equivalentes en pacientes en crisis<sup>115,116</sup>. 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 seguridad<sup>117</sup>.

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 [SaO<sub>2</sub>]) 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<sup>118,119</sup> y por lo que requiere de monitorización invasiva para incrementar su

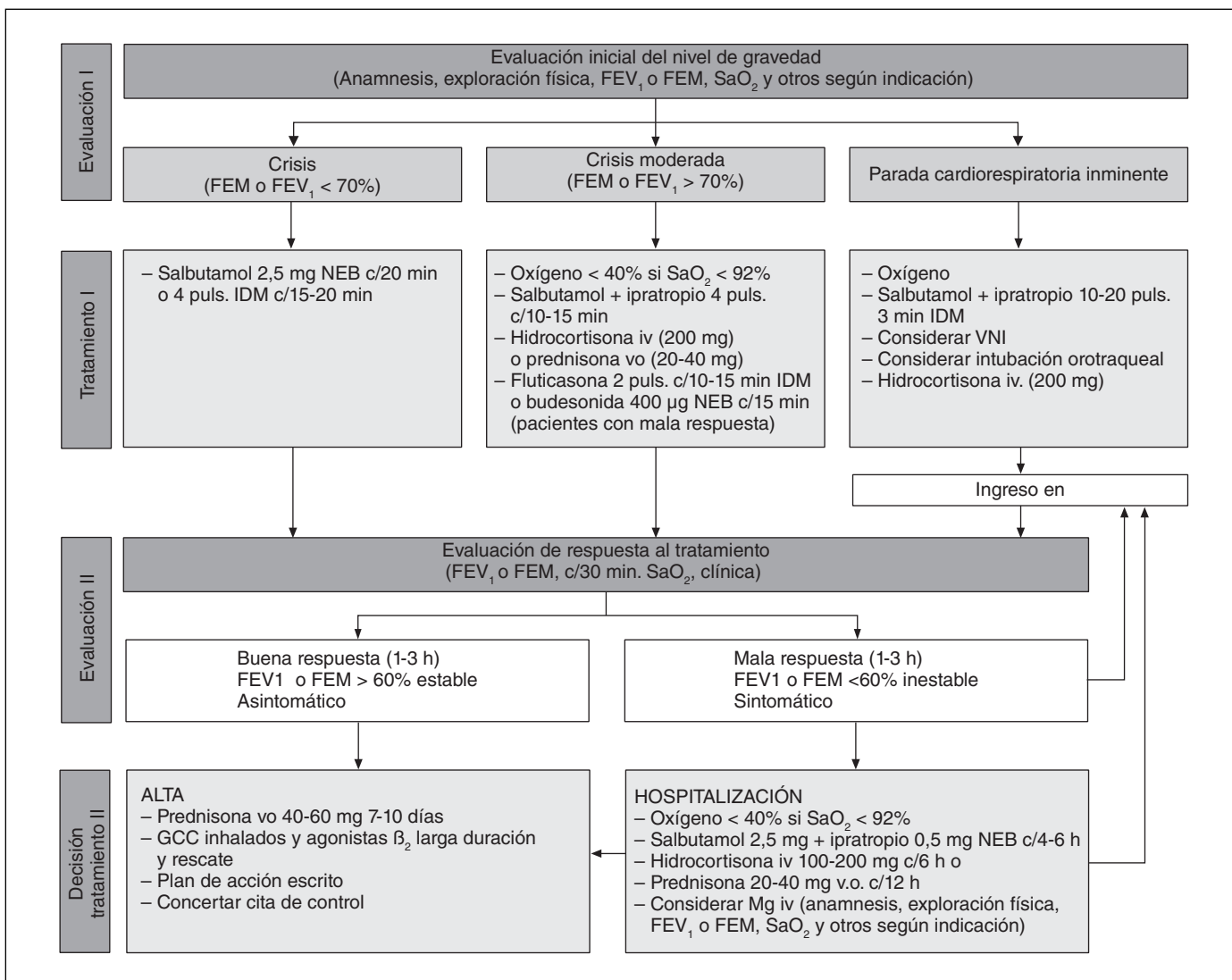
precisión. La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el electrocardiograma, sólo estarán indicadas en las situaciones en que la presencia de síntomas como fiebre, dolor o disnea excesiva sugiera la existencia de complicaciones (neumotórax o infección respiratoria de las vías aéreas bajas). La determinación de parámetros inflamatorios como el FE<sub>NO</sub> 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 terapéutica<sup>120</sup>.

### 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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<sup>116,121-124</sup>. 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 SaO<sub>2</sub> 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. FEV<sub>1</sub>: 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 FEV<sub>1</sub> 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 O<sub>2</sub>.
- 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 $\beta_2$ -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 $\mu$ 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 FEV<sub>1</sub> o FEM > 70% del valor teórico, una SaO<sub>2</sub> > 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- $\beta_2$ adrenérgicos de acción rápida

El uso de agonistas- $\beta_2$  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 terapéutica<sup>125-127</sup>. La administración mediante inhalador de dosis medida (IDM), en forma ideal con aerocámara, es por lo menos equivalente a la nebulización<sup>128,129</sup>. 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  $\mu$ 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 tempranas<sup>130</sup>. 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 FEV<sub>1</sub> o FEM < 70% del valor teórico, o con una SaO<sub>2</sub> < 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<sup>11,12,131</sup>. 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 $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina	4-8 pulsaciones (100 $\mu$ 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 $\mu$ g (Turbuhaler®)
	Levosalbutamol (R-salbutamol)	1,25-2,5 $\mu$ g cada 20 min (NEB intermitente)
	Adrenalina*	3 mg cada 20 min (NEB)
Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos sistémicos	Salbutamol*	200 $\mu$ g por vía iv en 20 min, seguidos de 0,1-0,2 mg/kg/min
	Adrenalina*	0,3-0,5 $\mu$ g cada 20 min (1:1.000) (vía sc)
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	4-8 pulsaciones (18 $\mu$ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL) 0,5 mg cada 20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona, hidrocortisona	20-40 mg cada 12 h (vo) 100-200 mg cada 6 h (vía iv)
	Fluticasona	2 puffs (250 $\mu$ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)
Glucocorticoides inhalados	Budesónida	800 $\mu$ 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 O<sub>2</sub> debe dosificarse según la saturometría. Administrar O<sub>2</sub> (mediante cánula nasal o máscara) para mantener una SaO<sub>2</sub> > 90% (superior al 95% en embarazadas o en pacientes con patología cardíaca coexistente). Esto se logra administrando O<sub>2</sub> al 28-32%. La utilización de concentraciones elevadas puede conducir a la insuficiencia respiratoria<sup>132,133</sup>, especialmente en los pacientes con mayor obstrucción. En ausencia de saturometría, el O<sub>2</sub> deberá administrarse a una concentración baja.

#### Agonistas- $\beta_2$ adrenérgicos de acción rápida

La inhalación de dosis administradas en forma repetida a intervalos regulares es el tratamiento de primera línea de la crisis asmática<sup>125-127</sup>. 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<sup>122,314</sup>.

La evidencia no apoya el uso de la vía intravenosa (iv)<sup>135</sup>, 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 O<sub>2</sub> 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 µ 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<sup>128,129</sup>. No hay evidencia de la superioridad de ninguno de los dos métodos en los pacientes muy graves (FEV<sub>1</sub> < 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 económicos<sup>136-138</sup>.

En la mayoría de los pacientes, la nebulización continua resulta equivalente a la intermitente<sup>139,140</sup>. 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 secundarios<sup>141</sup>. No hay evidencia en pacientes muy graves (FEV<sub>1</sub> < 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 salbutamol<sup>142</sup>. 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 inferiores<sup>143</sup>.

### 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)<sup>144</sup>. Al igual que en los agonistas-β<sub>2</sub> 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)<sup>145,146</sup>. Sin embargo, requieren horas para actuar (un mínimo de 4 a 6 h). La administración por vía oral resulta equivalente a la intravenosa<sup>142</sup> 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 broncodilatadores<sup>146</sup>. 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 dosis<sup>147-149</sup>,

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

### 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 hospitalizaciones<sup>150</sup>. 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.

### 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 (FEV<sub>1</sub> < 20%)<sup>151,152</sup>. 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 FEV<sub>1</sub> < 30%<sup>153,154</sup>.

### Aminofilina

El uso de la aminofilina iv no se recomienda como consecuencia de su bajo poder broncodilatador y de sus importantes efectos secundarios<sup>155</sup>.

### Heliox

El heliox (helio/O<sub>2</sub> en mezclas de 30:70 o 20:80) no se recomienda como tratamiento de rutina de la crisis asmática<sup>156</sup>. Sólo podría generar algún beneficio en los pacientes más graves.

### 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<sup>157,158</sup>. No hay evidencia en pacientes más graves.

### 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 días<sup>159</sup>.

### 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 respiratorio<sup>160</sup>.

### 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 disponible<sup>161</sup>.

### Intubación orotraqueal

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

B

C

A

D

C

A

B

B

B

A

D

A

B

B

A

B

A

A

B

D

C

C

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<sup>122,134</sup>. Los pacientes que han recibido un tratamiento adecuado durante dicho plazo y permanecen sintomáticos, que requieren la administración de suplementos de O<sub>2</sub> para mantener una SaO<sub>2</sub> > 90% y que muestran una reducción persistente de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> o FEM < 40%) deberían ser hospitalizados<sup>3,162</sup>. 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, SaO<sub>2</sub> < 90% a pesar de la administración de O<sub>2</sub> suplementario, hipercapnia o necesidad de intubación traqueal y soporte ventilatorio, o neumotórax.

### Ventilación mecánica

La estrategia recomendada es la "hipercapnia permisiva" o "hipoventilación controlada". Ella permite una adecuada oxigenación del paciente, minimizando los riesgos de barotrauma<sup>163,164</sup>.

### 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 O<sub>2</sub> para mantener la SaO<sub>2</sub> > 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)<sup>35</sup>.

### 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 lactante<sup>165</sup>.

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 SaO<sub>2</sub>. Una SaO<sub>2</sub> ≤ 91% o una SaO<sub>2</sub> ≤ 89% predicen la necesidad de un tratamiento broncodilatador prolongado por más de 4 o 12 h, respectivamente<sup>166</sup>. La combinación de 3 o más de los siguientes factores: admisión previa a la UCI, SaO<sub>2</sub> basal ≤ 92%, puntaje clínico de asma ≥ 6/9 (véase tabla 9), uso muy frecuente de broncodilatadores y una SaO<sub>2</sub> ≤ 92% a la cuarta hora tras el tratamiento con GCC sistémicos predicen la necesidad de hospitalización con una probabilidad del 92-99%<sup>167</sup>. 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 SaO<sub>2</sub>. Así, un puntaje clínico de Tal modificado ≥ 8/12 detecta hipoxemia (SaO<sub>2</sub> ≤ 91%) con altos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (tabla 9)<sup>168</sup>.

**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.

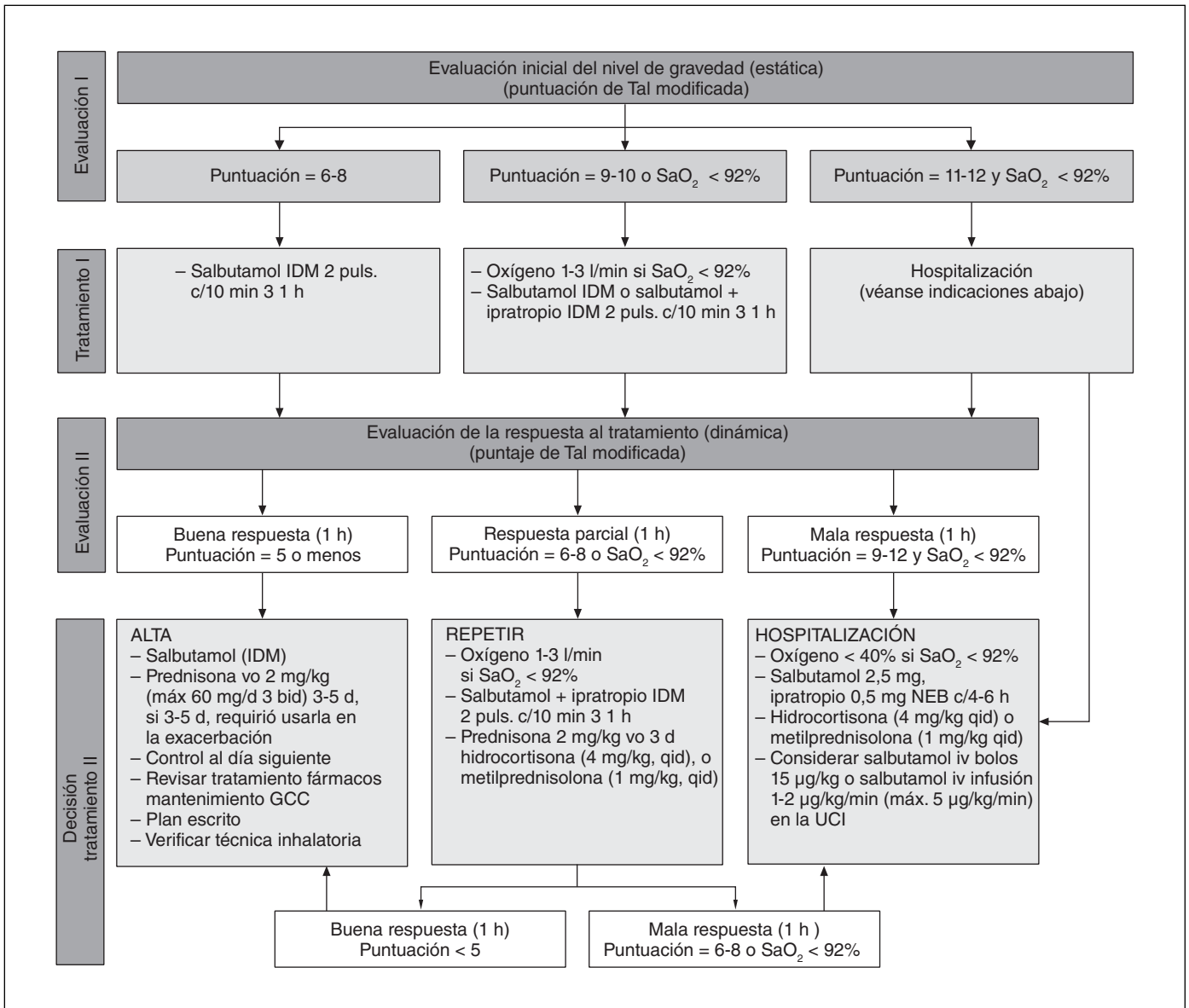


Figura 4. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del lactante.

Una  $\text{SaO}_2 \leq 91\%$  tras tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves (evaluación dinámica) y éstos deben ser hospitalizados. Todo lactante con  $\text{SaO}_2 \leq 91\%$  debería recibir un aporte de  $\text{O}_2$  suficiente para normalizarla. En los casos en los que no se pueda medir la  $\text{SaO}_2$ , debe guiarse por las condiciones clínicas, evitando siempre la administración de altos flujos de  $\text{O}_2$ .

#### 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  $\beta_2$ -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)<sup>169</sup>; 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

A

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 horas<sup>13</sup>. 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  $\text{O}_2$  para normalizar su  $\text{SaO}_2$ . Se usa salbutamol (0,25 mg/kg, máximo de

B

C

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 O<sub>2</sub>, mediante flujómetros compensados conectados a una mascarilla completamente adosada a la cara.

El levalbuterol nebulizado<sup>170</sup> y la adrenalina sc o nebulizada no ofrecen ventajas sobre el salbutamol y no deben considerarse actualmente como fármacos de elección. Los agonistas-β<sub>2</sub> adrenérgicos por vo no deben usarse.

El papel de los agonistas-β<sub>2</sub> 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)<sup>135</sup>.

- Anticolinérgicos. En las crisis moderadas-graves con mala respuesta al tratamiento inicial o con deterioro de la condición del paciente, agregar a los agonistas-β<sub>2</sub> 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)<sup>144</sup>. Se deben utilizar dosis frecuentes de bromuro de ipratropio (250 μg/dosis mezcladas con los agonistas-β<sub>2</sub> 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-β<sub>2</sub> 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 placebo<sup>171</sup>. 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 recaídas<sup>130</sup>. 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 eficaz<sup>172</sup>.

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 placebo<sup>150</sup>.

#### 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 aconseja<sup>173</sup>. 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 exacerbación<sup>174</sup> y además permite la integración de los valores de SaO<sub>2</sub> (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 <sub>2</sub> (%)	> 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 hipoxemia<sup>175</sup>. La bradicardia, la cianosis ( $SaO_2 < 88\%$ ), 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 (estetoscopio)	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)<sup>176</sup>.

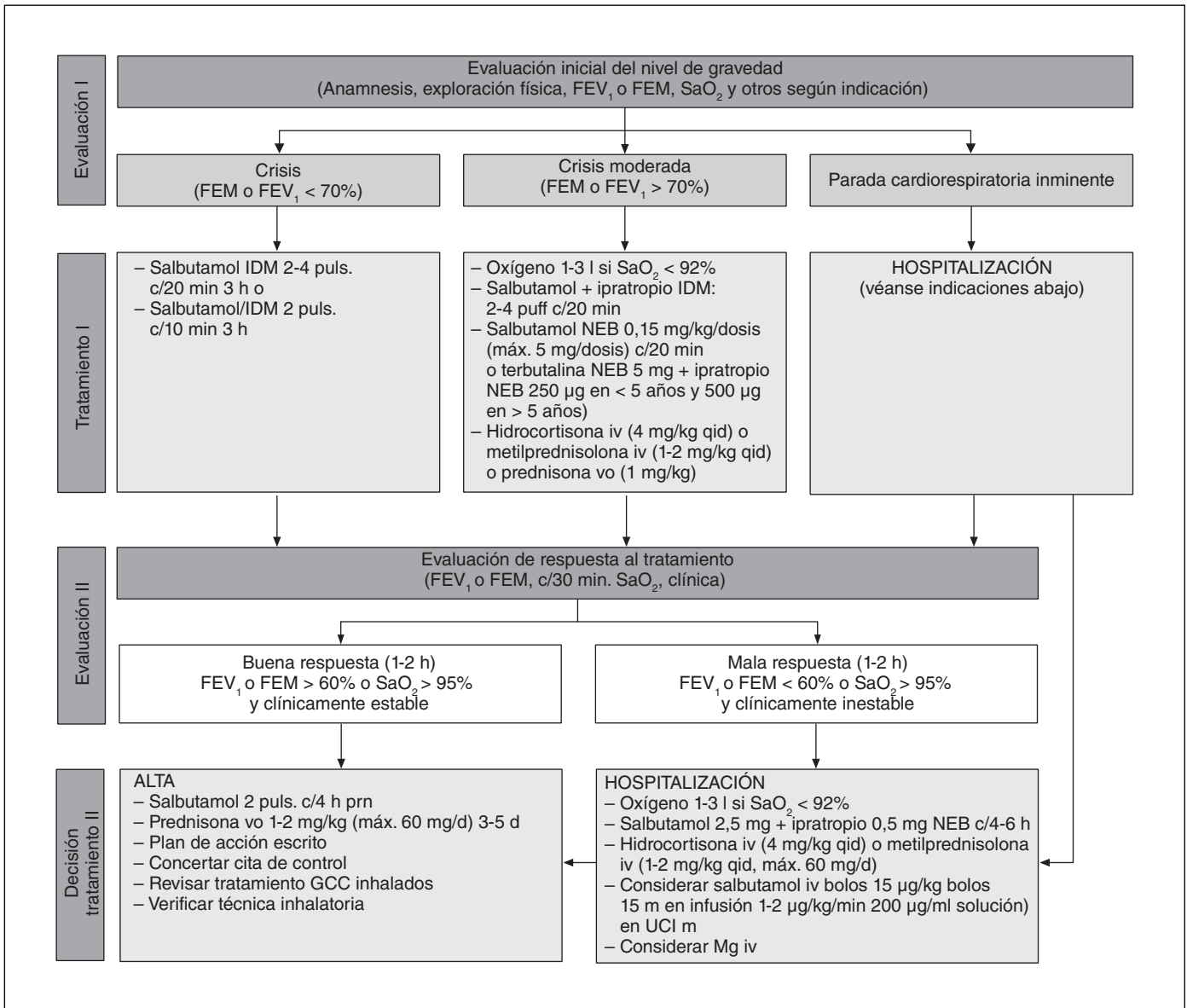
C

**Broncodilatadores**

– Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Las dosis repetidas de agonistas  $\beta_2$ -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<sup>129,169</sup>. Habitualmente, las crisis leves responden a la administración de 2-4 pulsaciones de 100  $\mu$ g de salbutamol cada 20 min en la primera hora. También pueden administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100  $\mu$ g 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) no ofrece ventajas significativas ni clínicas ni funcionales al compararlo con la vía inhalatoria<sup>135</sup>.

El levalbuterol no parece ofrecer ventajas significativas respecto al tratamiento habitual con salbutamol<sup>170,177-178</sup>.

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 secundarios<sup>141</sup>. 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 terbutalina<sup>143</sup>.

– Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio). El uso de dosis múltiples de bromuro de ipratropio combinados con agonistas- $\beta_2$  adrenérgicos fue significativamente eficaz en mejorar la función pulmonar y reducir las hospitalizaciones en las crisis moderadas-graves<sup>144</sup>. La dosis que se debe nebulizar es de 250  $\mu\text{g}/4-6$  h (en pacientes con un peso < 30 kg) y 500  $\mu\text{g}/4-6$  h (en sujetos con un peso > 30 kg). Cuando se utilizan cámaras, la dosis es 2-4 pulsaciones (40-80  $\mu\text{g}$ ). 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 oral<sup>179</sup>. 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- $\beta_2$  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 moderadas<sup>15</sup>. 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 inicial<sup>150</sup>. Las dosis recomendadas son: fluticasona nebulizada 500 mg cada 15-20 min, budesónida nebulizada 800  $\mu\text{g}$  cada 30 min, budesónida por vía IDM con aerocámara 500  $\mu\text{g}$  cada 10-15 min o 400  $\mu\text{g}$  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- $\beta_2$  adrenérgicos proporciona escaso beneficio<sup>180</sup>.

#### Heliox

No existe evidencia de que su uso resulte beneficioso en niños con exacerbación asmática en el ámbito de urgencias<sup>156</sup>.

#### 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  $\text{SaO}_2 < 94\%$ , con la finalidad de mantenerla por encima de la cifra citada, suprimiéndolo al alcanzar una  $\text{SaO}_2 > 95\%$ . 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 clínico<sup>181</sup>. 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  $\text{SaO}_2$  es inferior al 94% o inminente falla respiratoria clínica (R1).
2. Agonistas  $\beta_2$ -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  $\text{O}_2$  (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  $\beta_2$ -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  $\text{FEV}_1$  o FEM) permite determinar su gravedad inicial (evaluación estática) y, en consecuencia, ajustar el tratamiento.
3. La respuesta al tratamiento se determinará mediante medidas repetidas de la función pulmonar,  $\text{FEV}_1$  o FEM (evaluación dinámica).
4. El tratamiento debe iniciarse de forma inmediata e incluirá concentraciones bajas de  $\text{O}_2$ , 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 G. ¿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 prednisolona en el tratamiento de la crisis asmática moderada. *An 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.
- Skobelloff 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 daily 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, Badiá 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 T, 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 beclomethasone 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, Thukkani 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, Filself 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 plus 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, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ.* 1999;319:87-90.
83. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting  $\beta$ -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 P, 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, Loughheed 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 FEV<sub>1</sub> 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. FEV<sub>1</sub> 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, Sirleaf 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 PaCO<sub>2</sub> 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 beta<sub>2</sub>-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, Hanrahanc JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med*. 2006;24:259-67.
143. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta<sub>2</sub> 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 beta<sub>2</sub>-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, Kercsmar 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.



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Exacerbación de la EPOC

Myriam Calle Rubio\*, Beatriz Morales Chacón y Juan Luis Rodríguez Hermosa

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Exacerbación  
Infección  
Antibióticos  
Tratamiento

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se consideran episodios de inestabilidad que favorecen la progresión de la enfermedad, disminuyen la calidad de vida del paciente, aumentan el riesgo de defunción y son la causa de un consumo significativo de recursos sanitarios. Estas exacerbaciones se deben a infecciones bacterianas y virales, y a factores estresantes medioambientales, pero otras enfermedades concomitantes como las cardiopatías, otras enfermedades pulmonares (como la embolia pulmonar, la aspiración o el neumotórax) y otros procesos sistémicos, pueden desencadenar o complicar estas agudizaciones. En la fisiopatología de las exacerbaciones los dos factores que más influyen son la hiperinsuflación dinámica y la inflamación local y sistémica. El tratamiento farmacológico en la mayoría de los pacientes incluye broncodilatadores de acción corta, corticoides sistémicos y antibióticos. La insuficiencia respiratoria hipoxémica requiere oxigenoterapia controlada y en la insuficiencia respiratoria hipericápica la ventilación con presión positiva no invasiva puede permitir ganar tiempo hasta que otros tratamientos empiecen a funcionar y, así, evitar la intubación endotraqueal. El uso de ventilación mecánica no invasiva nunca debe retrasar la intubación si ésta está indicada. Los criterios de alta hospitalaria se basan en la estabilización, tanto clínica como gasométrica, y en la capacidad del paciente para poder controlar la enfermedad en su domicilio. La hospitalización domiciliaria puede ser una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC con eficacia equivalente a la hospitalización convencional.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

#### ABSTRACT

**Keywords:**

COPD  
exacerbation  
infection  
antibiotics  
treatment

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are considered to be episodes of instability that favor disease progression, reduce quality of life, increase the risk of death and cause substantial healthcare resource use. These exacerbations are due to bacterial and viral infections and environmental stressors. However, other concomitant diseases such as heart disease, other lung diseases (e.g. pulmonary embolism, aspiration or pneumothorax) and other systemic processes can trigger or complicate these exacerbations. The two factors with the greatest influence on the physiopathology of exacerbations are dynamic overinflation and local and systemic inflammation. In most patients, drug treatment includes short-acting bronchodilators, systemic corticosteroids and antibiotics. Hypoxemic respiratory failure requires controlled oxygen therapy. In hypercapnic respiratory failure, non-invasive positive pressure ventilation may allow time to be gained until other treatments begin to take effect and can thus avoid endotracheal intubation. The use of non-invasive mechanical ventilation should never delay intubation, if indicated. Hospital discharge criteria are based on both clinical and gasometric stabilization and on the patient's ability to manage his or her disease at home. Hospitalization at home can be a treatment option in COPD exacerbations and is as effective as conventional hospitalization.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med010161@saludalia.com (M. Calle Rubio).

**Tabla 1**  
Aislamiento de agentes infecciosos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Agente infeccioso	Probabilidad	Tipo de germen
Bacterias	50%-70%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Gramnegativos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : en pacientes con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave
Virus	30%	Virus de la gripe Virus paragripal Rhinovirus Adenovirus Coronavirus Virus respiratorio sincitial

## Introducción

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son un importante problema de salud pública. En España, se estima que generan el 10-12% de las consultas de atención primaria, entre el 1-2% de todas las visitas a urgencias y cerca del 10% de los ingresos médicos<sup>1</sup>. El gasto económico que genera es enorme. Casi el 60% del coste global de la EPOC es imputable a la exacerbación. Sin embargo, más allá del impacto económico, el interés actual se sustenta en evidencias científicas recientes que destacan el fuerte impacto clínico de la exacerbación sobre el estado de salud de las personas enfermas<sup>2</sup>, la repercusión sobre determinados aspectos extrapulmonares y la influencia sobre la progresión de la enfermedad<sup>3</sup> e incluso sobre el pronóstico<sup>4</sup>.

## Definición

Las exacerbaciones de la EPOC se definen en función de los síntomas, pero hay una gran variabilidad en la percepción de éstos por parte de los pacientes y no resulta fácil. Para intentar homogeneizar los criterios de la exacerbación, una comisión de expertos propone definir la exacerbación como un deterioro mantenido en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria habitual, que aparece de forma aguda, y cursa con un aumento de la disnea, un aumento de la expectoración y un cambio en el aspecto del esputo, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico<sup>5</sup>. La distribución de las exacerbaciones no es homogénea entre las personas con EPOC. Diversos estudios han demostrado que la media es de 2 agudizaciones por paciente y año, y una de cada 6 requerirá ingreso hospitalario. Aunque la gravedad de la EPOC y el bajo nivel de oxígeno en sangre son dos variables que se relacionan con un mayor consumo de recursos, no todo es tan simple, puesto que muchos pacientes graves no presentan agudizaciones ni hospitalizaciones. Álvarez-Gutiérrez et al<sup>6</sup> definieron, a través de un cuestionario específico con 7 preguntas sobre el impacto de la enfermedad de su vida diaria, un tipo de paciente frágil o más propenso a las agudizaciones.

## Etiología

Un 50-70% de las exacerbaciones de la EPOC se pueden atribuir a infecciones respiratorias (virus o bacteria potencialmente patógeno), incluso más en los pacientes más graves<sup>7</sup>. En la tabla 1 se recogen los patógenos habituales de la exacerbación de EPOC. Destacan el *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, que causan el 80-90% de las exacerbaciones bacterianas. En el resto de los casos, el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmos-

férica, polvo, vapores o humos muy probablemente se relacione con estas exacerbaciones. La exacerbación del EPOC debe distinguirse de otras entidades que pueden cursar con síntomas similares, como la neumonía, la insuficiencia cardíaca congestiva, el neumotórax, el derrame pleural, la tromboembolia pulmonar y las arritmias.

El hallazgo de un esputo purulento sugiere, pero no demuestra, una causa bacteriana, ya que entre un 25 y un 50% de los pacientes con EPOC están colonizados por microorganismos potencialmente patógenos<sup>8</sup>. Los estudios que utilizan cultivos bacterianos cuantificados se consideran más fiables. La colonización bacteriana se ha relacionado con la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones. Parece que las bacterias colonizadoras afectan a la evolución natural de la EPOC por dos mecanismos: desencadenan una reacción inflamatoria, pero también predisponen a un número superior de agudizaciones más graves. Se genera un círculo vicioso inflamación/infección, que causa un daño agudo o crónico a las vías respiratorias, el parénquima y los vasos. No queda claro si la infección es causa directa o indirecta del daño a la vía respiratoria, o si éste se facilita por un epitelio ya comprometido.

## Fisiopatología

La fisiopatología de la exacerbación de la EPOC es multifactorial. Los factores que más influyen son la inflamación y la hiperinsuflación dinámica. Aun así, todavía no está claro cuál de estos dos componentes es el más relevante o si ambos intervienen en todas las ocasiones. La inespecificidad de los síntomas, la diversidad en los factores precipitantes, la confusión derivada de los procesos concurrentes y, sobre todo, las diferencias en la respuesta del enfermo, contribuyen a la heterogeneidad con la que se presentan las agudizaciones en la EPOC<sup>9</sup>.

Aunque se asume que las exacerbaciones se asocian a una mayor inflamación bronquial, no es fácil demostrarla por la dificultad de la toma de biopsias durante dichos procesos. Aunque los pacientes con EPOC estable tienen ya una inflamación bronquial, caracterizada por macrófagos y linfocitos CD8, este patrón cambia durante las exacerbaciones, con un incremento de neutrófilos e, incluso, en los más leves, eosinófilos. Pero la posible relación entre la inflamación y la causa, la frecuencia y la gravedad de una agudización no está clara.

El aumento de la reacción inflamatoria local induce varios cambios en la vía aérea: aumento en la producción de esputo, engrosamiento y edema de la pared bronquial y broncoconstricción. Esto condiciona un estrechamiento brusco del calibre bronquial e incrementa la limitación espiratoria al flujo aéreo y la hiperinsuflación dinámica. La hiperinsuflación dinámica aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno, lo que origina a su vez un descenso en la presión parcial de oxígeno en sangre venosa. La obstrucción bronquial también produce un mayor desequilibrio en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares (cociente V/Q), ya que una gran proporción del flujo pulmonar se deriva hacia las unidades pulmonares con un menor cociente V/Q. Todo ello tiene como consecuencia el deterioro en el intercambio de gases. Por otro lado, la hiperinsuflación dinámica también puede reducir la precarga ventricular derecha, al afectar al retorno venoso. Además, la presión en la arteria pulmonar generalmente es más alta, para cualquier valor del gasto cardíaco, en los pacientes que tienen una EPOC que en las personas sanas. Todas estas alteraciones pueden empeorar los trastornos cardiovasculares que se encuentran en muchos de estos enfermos.

La EPOC también tiene un componente sistémico que afecta al balance nutricional, el hábito corporal, la fuerza muscular, la cognición y el estado emocional de los pacientes. Los mediadores inflamatorios están aumentados en el pulmón en la fase estable, pero mucho más durante las agudizaciones, lo que se correlaciona con las manifestaciones clínicas y con la función pulmonar. La inflamación sistémica podría ser la causa de algunas de las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC, como la desnutrición, la disfunción muscular o la morbilidad cardiovascular.

## Clasificación de gravedad de una exacerbación

Diversos elementos clínicos deben evaluarse para la valoración de una exacerbación, lo que incluye la gravedad de la EPOC subyacente, la presencia de comorbilidades y la historia previa de exacerbaciones. La tabla 2 recoge una propuesta conjunta de la sociedades europea y americana de Medicina Respiratoria, donde se recogen los datos clínicos y los hallazgos físicos que permiten clasificar la gravedad de la exacerbación en 3 escalones, y el nivel asistencial más adecuado para su atención<sup>10</sup>. Las comorbilidades que se asocian con más frecuencia a mal pronóstico en la EPOC son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal y la diabetes mellitus.

## Tratamiento ambulatorio

Cada vez es mayor la tendencia a potenciar el tratamiento y seguimiento ambulatorio o domiciliario en las exacerbaciones de la EPOC, con el establecimiento de criterios de derivación hospitalaria claros, y con la implantación de programas de atención domiciliaria.

La exacerbación de la EPOC leve-moderada puede tratarse de manera ambulatoria como primera opción (evidencia D), aunque en todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento en las primeras 72 h. El tratamiento ambulatorio incluirá: aumento de la dosis y frecuencia de broncodilatadores, considerar tratamiento antiabiótico y valorar el empleo de corticoides por vía oral.

La hospitalización a domicilio es una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC que ha mostrado una eficacia equivalente a la hospitalización convencional y una mejor aceptación por parte de los pacientes. Únicamente puede aplicarse en una cuarta parte de los pacientes, ya que cuando la exacerbación cursa con datos de gravedad, como disminución del nivel de consciencia o confusión, anomalías en la radiografía de tórax, hipercapnia con acidosis, o en pacientes con comorbilidad grave o falta de soporte social, no se recomienda la hospitalización a domicilio y es necesario el control en el hospital.

## Tratamiento hospitalario

En la tabla 3 se recogen las situaciones en las que se recomienda la atención hospitalaria. Aunque ninguno de los criterios supone una indicación absoluta, la suma de varios de ellos implica la necesidad de una atención hospitalaria.

La valoración inicial debe hacer especial énfasis en la evaluación de la gravedad y en determinar el desencadenante de la exacerbación. En la mayoría de las ocasiones será necesario realizar exploraciones complementarias que suelen incluir: una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una gasometría arterial. Al comienzo, el objetivo terapéutico principal es la estabilización respiratoria y hemodinámica.

Se estima que en un 50% de los casos las exacerbaciones de la EPOC son de causa bacteriana. Por este motivo, en muchos casos emplearemos el tratamiento antiabiótico como tratamiento de fondo del factor precipitante de la exacerbación, aunque no exista ninguna prueba diagnóstica que nos lo confirme. La mayoría de las normativas acepta el uso de antiabióticos cuando se cumplen 2 de los criterios de

**Tabla 2**

Clasificación de la gravedad de una exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

	Nivel I	Nivel II	Nivel III
Anamnesis			
Comorbilidad significativa	+	+++	+++
Historia de exacerbaciones frecuentes	+	+++	+++
Gravedad basal de la EPOC	Leve/moderada	Moderada/grave	Grave
Exploración física			
Evaluación hemodinámica	Estable	Estable	Estable/inestable
Utilización de musculatura accesoria o taquipnea	No presente	++	+++
Manifestaciones clínicas persistentes tras el tratamiento inicial	No	++	+++
Lugar de asistencia	Ambulatorio	Hospitalario	Vigilancia intensiva

+: improbable que esté presente; ++: probable que esté presente; +++: muy probable que esté presente.

Modificado de Celli et al<sup>10</sup>.

**Tabla 3**

Criterios de derivación al hospital en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

EPOC grave (FEV <sub>1</sub> < 50%)
Cualquier grado de EPOC con:
Insuficiencia respiratoria
Hipercapnia
Taquipnea (> 25 respiraciones por minuto)
Uso de musculatura accesoria
Signos de insuficiencia cardíaca derecha
Fiebre (> 38,5° C)
Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
Comorbilidad asociada grave
Disminución del nivel de consciencia o confusión
Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación
Fracaso terapéutico en ocasiones similares previas
Antecedentes de exacerbaciones frecuentes en el año previo
Necesidad de descartar otras enfermedades: neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca izquierda, tromboembolismo pulmonar, neoplasias o estenosis de la vía aérea superior

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Anthonisen<sup>11</sup>: aumento de la disnea, aumento de la expectoración y aumento de la purulencia del esputo. La elección del antimicrobiano se realiza en función de la sospecha del agente bacteriano implicado, basado en las circunstancias clínicas, la gravedad de la EPOC y la presencia de comorbilidades e infecciones o antibioterapia previa. Las pautas de tratamiento antiabiótico empírico se reflejan en la tabla 4<sup>12</sup>.

En todas las exacerbaciones de la EPOC, el tratamiento de la limitación al flujo aéreo y de la hiperinsuflación dinámica consiste en los broncodilatadores de acción corta. Estos fármacos (agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos como el salbutamol y anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio) alivian los síntomas y mejoran la función pulmonar, con un aumento la capacidad inspiratoria, lo que mejora la hiperinsuflación dinámica. Aunque los broncodilatadores de acción prolongada, en concreto el formoterol (agonista  $\beta_2$ -adrenérgico), se utilizan de

**Tabla 4**

Tratamiento antiabiótico empírico de la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>12</sup>

Grupo	Definición	Microorganismos	Antibiótico de elección	Antibiótico alternativo	Duración del tratamiento
Grupo I FEV <sub>1</sub> > 50%	Sin comorbilidad	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cefditoren	5-7 días
	Con comorbilidad. Sin riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Moxifloxacino, levofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico	5-7 días
Grupo II FEV <sub>1</sub> ≤ 50%	Con riesgo de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Los anteriores más <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Levofloxacino, ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 días

Betalactámicos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*: cefepime, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

rescate por su inicio de acción rápida y a dosis altas se toleran bien, no está claro si pueden ser una alternativa a los broncodilatadores de corta duración. Las metilxantinas no se consideran fármacos de primera elección en las agudizaciones de la EPOC porque no mejoran la función pulmonar, ni la clínica ni la duración del ingreso. Además, presentan abundantes efectos secundarios, por su estrecho margen terapéutico, lo que obliga a controles periódicos de los valores de teofilina en sangre.

Si la técnica inhalatoria es buena no existen diferencias entre las nebulizaciones y los cartuchos presurizados con/sin cámara. En los pacientes con EPOC agudizado que presentan disnea, taquipnea y utilización de musculatura accesoria, se aconsejan las nebulizaciones.

Basándonos en el aumento significativo de la inflamación local existente en la vía aérea, el tratamiento de la agudización de la EPOC debe incluir corticoides sistémicos. Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado que aceleran la recuperación de la función pulmonar y la desaparición de los síntomas, disminuyen la estancia hospitalaria y reducen el número de reingresos<sup>13</sup>. La principal limitación son los importantes efectos adversos, entre ellos, el más frecuente, la hiperglucemia. A pesar de sus efectos beneficiosos, no se conoce actualmente la dosis óptima que se debe emplear ni la duración del tratamiento ideal. Se aconseja su empleo en la exacerbación de la EPOC grave o en la EPOC leve o moderada con mala respuesta inicial. El tratamiento recomendado es de 30-40 mg de prednisona o equivalentes, durante no más de 10 días.

#### Otras medidas farmacológicas

Aunque muchos de los individuos que tienen una EPOC fallecen de una insuficiencia respiratoria, la segunda causa de defunción en estos pacientes es la cardiovascular. Casi el 20% de estos pacientes presenta una cardiopatía isquémica previa que parece empeorar en las agudizaciones de la EPOC. Por este motivo, se debe optimizar el tratamiento en estos pacientes con el uso de bloqueadores beta adrenérgicos, estatinas (que por su efecto antiinflamatorio podrían disminuir el número de exacerbaciones e incluso la tasa de intubaciones) y antiarrítmicos. Si existen signos de insuficiencia cardíaca derecha, como edema maleolar o ingurgitación yugular, están indicados los diuréticos.

Se aconseja la administración por vía subcutánea de heparinas de bajo peso molecular en pacientes inmovilizados, policitémicos, deshidratados o con historia de enfermedad tromboembólica. El control del equilibrio hidroelectrolítico y el soporte nutricional, especialmente en casos de malnutrición, son también importantes durante la exacerbación.

#### Medidas terapéuticas no farmacológicas

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe ser con oxigenoterapia. La corrección de la hipoxemia mediante el aporte de oxígeno es uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC. El oxígeno suplementario reduce la vasoconstricción pulmonar, disminuye la sobrecarga del ventrículo derecho, alivia una posible isquemia miocárdica, aumenta el gasto cardíaco y aumenta la liberación de oxígeno a los órganos vitales. El objetivo es conseguir una cifra de presión arterial de oxígeno  $\geq 60$  mmHg o una saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ , sin provocar una acidosis respiratoria. La fracción inspiratoria de oxígeno ( $FiO_2$ ) que se recomienda es la mínima necesaria, y es generalmente suficiente entre el 24 y el 31%. La oxigenoterapia a dosis altas ( $FiO_2 > 40\%$ ) puede ocasionar retención de anhídrido carbónico y acidosis respiratoria por hipoventilación central y por empeoramiento de las relaciones de ventilación-perfusión. La respuesta individual del paciente es variable, por lo que se recomienda un control gasométrico a los 20-30 min de iniciar el tratamiento, y siempre que haya un cambio en la  $FiO_2$  o signos de deterioro. Para un mejor control de la concentración de oxígeno

administrada, se recomienda utilizar sistemas de flujo elevado, como la mascarilla tipo Venturi. Una vez que el paciente mejore y la cifra de pH se normalice, la pulsioximetría permite disminuir la frecuencia de los controles gasométricos. En esta situación, la administración de oxígeno puede realizarse mediante gafas nasales, que resultarán más cómodas para el paciente<sup>14</sup>.

La ventilación mecánica está indicada cuando, a pesar del tratamiento farmacológico y de la oxigenoterapia, el paciente sigue presentando un pH  $< 7,35$  (evidencia A). La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) disminuye significativamente la mortalidad, acorta la estancia hospitalaria y evita las complicaciones de la intubación endotraqueal, por lo que debe estar disponible las 24 h en los hospitales que atiendan a estos pacientes. Debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intermedios o intensivos, pero algunos casos de acidosis respiratoria no grave (pH = 7,30-7,35) pueden manejarse en una planta de hospitalización, por personal médico y de enfermería con experiencia, y con monitorización del paciente. La combinación de presión de soporte (10-15  $cmH_2O$ ) y presión telespiratoria positiva (4-6  $cmH_2O$ ) ha demostrado ser la forma más efectiva de ventilación. Aunque la mayor parte de los casos pueden manejarse con VMNI (preferiblemente con mascarilla oronasal), en determinadas circunstancias debe utilizarse la ventilación invasiva.

#### Seguimiento

Finalmente, el alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal, haya estabilidad clínica y gasométrica, y el paciente sea capaz de controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia o la hipercapnia.

Es importante el seguimiento posterior para evitar la recurrencia de las agudizaciones, por múltiples motivos: fracaso del tratamiento, retirada temprana de éste, reinfección bacteriana o, incluso, circunstancias propias del paciente. Un elevado número de pacientes con EPOC tienen agudizaciones frecuentes, sin que se haya podido determinar con claridad las circunstancias que los predisponen a éstas.

Al alta se aconsejan broncodilatadores de larga duración (bromuro de tiotropio) y combinaciones de corticoides inhalados más  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración. Los corticoides inhalados son útiles en los casos de EPOC grave y en esos pacientes con frecuentes exacerbaciones. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta retirarlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las 2 semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento, principalmente cuando hay hipercapnia, puesto que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses inmediatos. Cuando el paciente requiera oxigenoterapia domiciliaria al darle el alta, la gasometría arterial deberá repetirse una vez que haya conseguido la situación de estabilidad para determinar si es candidato a oxigenoterapia crónica domiciliaria.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

#### Bibliografía

- Soler-Cataluña JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. Arch Bronconeumol. 2001;37:375-81.
- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1418-22.
- Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: A review of the literature. Pharmacoeconomics. 2005;23:345-63.



4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
5. Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117; 5 Suppl 2:398S-401S.
6. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A y grupo de estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:64-72.
7. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Supl 4:18-26.
8. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
9. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: tratamiento de las exacerbaciones. En: Álvarez-Sala JJ, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, editores. *Neumología clínica*. Madrid: Elsevier; 2010. p. 197-204.
10. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
12. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2618-25.
14. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:100-8.



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Neumonía adquirida en la comunidad

José Blanquer<sup>a,\*</sup> y Francisco Sanz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital Clínic Universitari, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Consorci Hospital General Universitari, Valencia, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Neumonía adquirida en la comunidad

Escala de Fine

CURB-65

Escala de ATS-IDSA para ingreso en unidad de cuidados intensivos

Tratamiento empírico

La estratificación del riesgo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) a su llegada a urgencias médicas es la clave principal para diferenciar los pacientes con NAC en tres subgrupos según el lugar donde se debe efectuar el tratamiento inicial: extrahospitalario, ingreso en salas de hospitalización, requerimiento de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), dadas las dificultades inherentes a conocer la etiología causal de la NAC (el diagnóstico etiológico se alcanza sólo en 40-60% de los casos). Las dos escalas de riesgo más usadas son: el Pneumonia Severity Index (PSI) o escala de Fine y el CURB-65, útiles sobre todo para evaluar la necesidad de ingreso hospitalario. Los criterios de la normativa ATS-IDSA de 2007 son los más utilizados para valorar el ingreso del paciente con NAC en la UCI. Las posibles diferencias etiológicas y evolutivas de los tres grupos de pacientes ya citados son la base de la diversidad de pruebas diagnósticas y de tratamiento empírico que requerirán cada uno de ellos, aunque en los tres subgrupos se ha de contemplar la posible etiología neumocócica, dado que *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal más frecuente de la NAC en cada uno de ellos. Se considera esencial una nueva evaluación del estado clínico del paciente a las 48 h de haber iniciado el tratamiento empírico.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Community-acquired pneumonia

### ABSTRACT

**Keywords:**

Community-acquired pneumonia

Fine's score

CURB-65

ATS-IDSA criteria for UCI admission

Empirical treatment.

Given the inherent difficulty of determining the cause of community-acquired pneumonia (CAP) (an etiological diagnosis is only established in 40-60% of cases), assessment of severity plays a key role in stratifying CAP patients arriving at the emergency department in three groups according to the need for hospitalization: outpatient, hospitalization, and the need for intensive care unit (ICU) admission. The two most common severity scales used to assess the need for hospital admission in CAP are the Pneumonia Severity Index (PSI) and CURB-65 score while ATS-IDSA 2007 criteria are specific to evaluate the need for ICU admission. Because of the possible etiological differences between the three groups, distinct etiological tests and empiric antibiotic treatments will be required in each subgroup, although a possible pneumococcal etiology should always be considered, since *Streptococcus pneumoniae* is the most common etiology of CAP in all three groups. Clinical status must be reassessed 48 hours after empirical antibiotic treatment is started.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blanquer\_jos@gva.es (J. Blanquer).

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se define como la infección aguda del parénquima pulmonar de origen extrahospitalario, que excluye, por tanto, a los pacientes dados de alta hospitalaria en los 14 días previos, así como a los pacientes que han tenido relación en los meses previos con los sistemas de salud. Es una enfermedad frecuente, con una incidencia de 5-11 casos/1.000 habitantes/año en los países europeos<sup>1</sup>, que en España desciende a 1,6-1,8 episodios/1.000 habitantes/año, más frecuente en invierno y en ancianos, sobre todo varones<sup>2</sup>. Las tasas de hospitalización europeas oscilan entre el 20 y el 35%, menos elevadas que las españolas (22-61%), de las que el 6-10% requieren su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>2</sup>. La NAC es la causa infecciosa más frecuente de defunción, con una tasa global del 14%, aunque no supera el 2% en los pacientes tratados de forma ambulatoria, llega a alcanzar el 24% en los pacientes hospitalizados y a superar el 40% en los enfermos atendidos en UCI<sup>3,4</sup>.

## Diagnóstico

La presentación clínica de la NAC es muy variable, desde formas leves que pueden tratarse en el domicilio hasta cuadros de mayor gravedad que requieren hospitalización e incluso a otros de evolución fulminante que necesitan el traslado a una UCI. Su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas y signos clínicos: tos con expectoración purulenta, dolor torácico, disnea, fiebre o hipotermia, junto con una auscultación pulmonar anormal, acompañado de la presencia de infiltrados en la radiología anteroposterior y/o lateral torácica, aunque en ancianos la única sintomatología puede consistir en episodios de caídas, cuadros confusionales, empeoramiento de su enfermedad de base o alteraciones metabólicas, que conllevan un retraso diagnóstico hasta en el 30% de estos pacientes<sup>5</sup>. En resumen, se recomienda en todo paciente con sospecha de neumonía que acuda a los servicios de urgencias médicas determinar de forma temprana por pulsioximetría la saturación de oxígeno, así como realizar una radiografía torácica para confirmar el diagnóstico de neumonía y descartar la posible afectación bilateral, así como la presencia de derrame pleural. Asimismo, se debe realizar un hemograma junto con determinaciones bioquímicas (glucosa, urea, creatinina y electrolitos), que permiten estratificar mejor niveles de gravedad.

## Etiología

El diagnóstico etiológico de las NAC se alcanza en el 40-60% de los casos y es diferente según la estratificación de riesgo del proceso (tratamiento ambulatorio, hospitalización, requerimiento de ingreso en una UCI), aunque el neumococo es el germen más frecuente en todos los grupos, seguido por las bacterias "atípicas" en su conjunto (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*) y por *Haemophilus influenzae*; *Influenza* es el virus que causa NAC con mayor frecuencia. Los antecedentes de alcoholismo o broncoaspiración sugieren etiología por anaerobios o bacilos gramnegativos, así como *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Moraxella catarrhalis* son comunes en las NAC en los pacientes con EPOC y en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana el *Pneumocystis jirovecii*.

## Estratificación de riesgo

Tras el diagnóstico sindrómico de NAC es necesario valorar la gravedad del cuadro, así como la posible evolución ulterior del proceso, para analizar dónde debe recibir tratamiento el paciente, así como los medios diagnósticos y terapéuticos recomendables en cada caso. Para alcanzar estos objetivos se considera muy útil el uso de escalas pronósticas, que permiten estimar la probabilidad de defunción de un paciente con NAC, y así valorar la decisión de ingreso hospitalario, sobre

todo si se complementan con el juicio clínico individualizado para cada caso. Las dos escalas pronósticas que aportan mejores resultados en su aplicación en urgencias hospitalarias son: la PSI (Pneumonia Severity Index) o escala de Fine, y el CURB-65. Para aplicar cualquier escala se recomienda previamente valorar la existencia de factores que hagan peligrosa la asistencia domiciliar de la NAC e indiquen su ingreso hospitalario, como la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol e incapacidad de tratamiento oral, que dificulten el cumplimiento terapéutico.

## Escala de Fine o Pneumonia Severity Index

Su principal objetivo es la identificación de los pacientes con NAC con riesgo bajo de mortalidad a los 30 días, que podrían ser tratados de forma segura en un ámbito extrahospitalario. Para ello, Fine et al<sup>6</sup> obtuvieron una escala pronóstica, basada en análisis multivariados de un estudio multicéntrico de 14.199 pacientes con NAC validado en una cohorte independiente de pacientes (PORT) que estratifica a los enfermos de NAC en 5 grupos según su riesgo de fallecimiento por el proceso. Para ello utiliza 20 variables: 3 demográficas (edad, sexo, lugar de residencia), 5 de comorbilidades, 5 de exploración física y las 7 restantes de hallazgos radiológicos o de laboratorio (tabla 1). La clasificación de los enfermos depende de la suma de las puntuaciones de las 20 variables. Los pacientes agrupados en las clases I (menores de 50 años sin factores de riesgo) y II (menos de 70 puntos), con una mortalidad muy baja, pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los de la clase III con puntuación entre 71-90, requieren una hospitalización corta. Por otro lado, tanto los de la clase IV (91-130 puntos) como los de la clase V (más de 130 puntos) deben ser ingresados en el hospital, dada su probable mayor mortalidad (hasta el 9,3% en la clase 4 y el 29,2% en la clase 5), por lo que se recomienda valorar el ingreso en UCI de los pacientes de clase V<sup>6</sup>.

Se considera que el PSI o escala de Fine es especialmente muy sensible para detectar enfermos con riesgo bajo de mortalidad e ingresos inapropiados, aunque se ha estimado como una limitación importante el gran peso de la edad, que hace que se pueda infravalorar la gravedad de NAC en enfermos jóvenes con derrame pleural e incluso hipoxemias, que deben ser ingresados en cualquier caso para su monitorización y tratamiento.

## CURB-65

Es una escala pronóstica elaborada por la British Thoracic Society, que se basa en la valoración de las siguientes variables: presencia de confusión, urea > 7 mmol/l, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/min, presión arterial (*blood pressure*) sistólica < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg, y edad  $\geq 65$  años. Se recomienda evaluar la presencia de confusión mediante la valoración de la aparición de desorientación temporoespacial o personal. La presencia de cada una de las variables asigna un punto y permite la clasificación de los pacientes en seis clases. La mortalidad prevista varía entre el 0,4% (clase 0) y el 40% (clase 4). Los enfermos del grupo I, que comprende la puntuación 0 y 1, tienen una mortalidad prevista baja (1,5%), que justifica su tratamiento extrahospitalario, mientras que los enfermos del grupo II, que corresponden a los pacientes con 2 puntos, tienen una mortalidad intermedia (9,2%) que hace considerar una hospitalización corta. Por otro lado, se encuentran los pacientes del grupo III (3-5 puntos), con una mortalidad elevada (22%), que obliga a su ingreso hospitalario e incluso en la UCI para los pacientes con una puntuación de 4 o 5<sup>7</sup> (tabla 1).

Tanto el PSI como el CURB-65, aunque muy útiles para discernir entre los pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria y los que necesitan el ingreso hospitalario, tienen sus limitaciones para determinar los pacientes que presentan una NAC grave, que requieren su ingreso en una UCI para una adecuada monitorización y el tratamiento temprano de las posibles complicaciones, ya que se ha consig-

**Tabla 1**  
Estratificación de riesgo de la neumonía

Escala de Fine (PSI)		
Edad		
Varones		Años
Mujeres		Años -10
Asilo/residencia		+ 10
Comorbilidades		
Neoplasia		+ 30
Hepatopatía		+ 20
Insuficiencia cardíaca congestiva		+ 10
Accidente cerebrovascular		+ 10
Nefropatía		+ 10
Signos clínicos		
Alteración estado mental		+ 10
Frecuencia respiratoria > 30 rpm		+ 20
Temperatura < 35°C o > 40°C		+ 20
PAS sistólica < 90 mmHg		+ 15
Pulso > 125 lpm		+ 10
Alteraciones laboratorio		
BUN > 30 mg/dl		+ 20
Na < 130 nmol/l		+ 20
Glucosa > 250 mg/dl		+ 10
Hematocrito < 30%		+ 10
Alteraciones radiológicas		
Derrame pleural		+ 10
Oxigenación		
pH arterial < 7,35		+ 30
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg		+ 10
Clase de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, hepática o renal	0,1
II	< 70	0,6
III	71-90	0,9-2,8
IV	91-130	8,2-9,3
V	> 130	27-29,2
CURB-65		
Confusión		+ 1
Urea > 7 mmol/l		+ 1
Frecuencia respiratoria > 30 rpm		+ 1
PAS < 90 o PAD < 60 mmHg		+ 1
Edad > 65 años		+ 1
Grupos de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
1	0-1	< 3
2	2	9,2
3	3 o más	31

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

nado que el retraso del ingreso en la UCI puede conllevar mayor mortalidad en estos pacientes<sup>8</sup>. El problema estriba en la heterogeneidad de las indicaciones de ingreso en la UCI, que depende en gran medida del juicio clínico del médico que atiende al paciente, así como de la disponibilidad de acceso a los recursos de la UCI. Por ello, se han desarrollado diversos modelos de predicción de requerimientos de UCI: ATS/IDSA, validado en estudios recientes, o SMART-COP<sup>9-11</sup>. Asimismo, se ha comunicado el valor predictivo añadido de cifras elevadas de biomarcadores como proteína C reactiva y procalcitonina añadidas a las escalas de riesgo para categorizar los pacientes con elevado riesgo de muerte<sup>12</sup>.

### Criterios ATS-IDSA de ingreso en una unidad de cuidados intensivos

Proponen el ingreso en la UCI de los pacientes con NAC que presenten en el momento de atención en urgencias médicas shock séptico o insuficiencia respiratoria aguda que precise ventilación mecánica

**Tabla 2**  
Etiología según niveles de riesgo

Tipo de paciente	Microorganismos (%)
Ambulatorio	Atípicos* (22)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (19)
	Virus respiratorios (12)
	<i>Haemophilus influenzae</i> (3)
	<i>Legionella</i> spp. (2)
No identificados (60)	
Hospitalizado	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (26)
	Atípicos (18)
	Virus respiratorios (11)
	<i>Legionella</i> spp. (4)
	<i>Haemophilus influenzae</i> (4)
	Enterobacterias (3)
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)
No identificados (44)	
Ingreso en UCI	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (22)
	<i>Legionella</i> spp. (8)
	<i>Staphylococcus aureus</i> (8)
	Enterobacterias (7)
	<i>Haemophilus influenzae</i> (5)
	Virus respiratorios (5)
	Atípicos (3)
	No identificados (42)

\*Atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psitacci*, *Coxiella burnetti*.

(criterios mayores), o bien 3 de los 9 criterios menores: a) frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/min; b)  $pO_2/FiO_2 \leq 250$ ; c) condensación multilobar; d) presencia de confusión; e) urea en sangre  $\geq 20$  mg/dl; f) leucopenia; g) trombocitopenia; h) hipotermia, e i) hipotensión arterial que requiere perfusión de líquidos<sup>9</sup>.

### Estudio microbiológico

Será diferente según los diversos niveles de riesgo que condicionará el lugar del tratamiento de la NAC del paciente y la posibilidad de no responder de manera adecuada al tratamiento empírico recomendado<sup>9</sup>. Así pues, no se considera necesario en los casos de menor gravedad que pueden ser tratados en su domicilio. Por el contrario, en los pacientes que requieren ingreso hospitalario se recomienda realizar dos hemocultivos previos al inicio del tratamiento antibiótico, así como la determinación de antígenos urinarios de neumococo y *Legionella*<sup>4</sup>, complementado en otras guías por la visión directa y el cultivo de esputo, aun reconociendo sus limitaciones, sobre todo en muestras de escasa calidad<sup>9</sup>. En las NAC que ingresan en una UCI se recomienda obtener además de las citadas técnicas, siempre que sea posible, esputo o muestras de secreciones respiratorias inferiores (aspirado traqueal, fibrobroncoscopia), así como estudio de líquido pleural ante la presencia de derrame<sup>4,9</sup>.

### Etiología según diversos niveles de riesgo (tabla 2)

En el grupo de los pacientes tratados de forma ambulatoria las NAC se deben sobre todo a neumococo y *Mycoplasma pneumoniae*, seguido por otras bacterias atípicas y virus. En los pacientes hospitalizados por NAC el neumococo continúa siendo el agente productor más frecuente, seguido a distancia por las bacterias atípicas, *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos (BGN). En nuestro país, se debe considerar la posible responsabilidad de *Legionella*, sobre todo en el área mediterránea. En las NAC que requieren su ingreso en una UCI el neumococo continúa siendo la principal causa, seguido por *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, sobre todo en pacientes que requieren intubación endotraqueal. En la tabla 2 se consignan los microorganismos que producen con mayor frecuencia NAC en distintos países de Europa, tanto en el medio extrahospitalario como en los pacientes que requieren ingreso en un hospital o una UCI<sup>13</sup>.

**Tabla 3**  
Pauta de tratamiento antibiótico

Escala pronóstica	Estudio microbiológico	Tratamiento antibiótico	Lugar de destino
Fine I-II CURB65 Grupo 1	Cultivo esputo Ag Orina neumocócico Opcional: cultivo esputo, Ag urinario de <i>Legionella</i> Estudio serológico	Monoterapia: levofloxacin 500 mg/24 h (7-10 días) Moxifloxacin 400 mg/24 h (7-10 días) Terapia combinada: amoxicilina 1 g/8 h + (macrólido [azitromicina 500 mg/24 h (3-5 días) o claritromicina 500 mg/12 h (10 días)	Alta hospitalaria Control em 48 h
Fine III CURB65 Grupo 2	Previos y: Cultivos de esputo, Ag urinario de <i>Legionella</i> Hemocultivos seriados	Monoterapia: levofloxacin 750 mg/24 h, moxifloxacin 400 mg/24 h Terapia combinada: cefalosporina tercera (cefotaxima 2 g/6-8 h o ceftriaxona 2 g/24 h) o amoxicilina-ácido clavulánico y macrólido (azitromicina o claritromicina)	Valorar hospitalización breve
Fine IV CURB65 Grupo 3	Previos	Terapia combinada: cefalosporina tercera (cefotaxima 2 g/6-8 h o ceftriaxona 2 g/24 h) y macrólido o levofloxacin Sospecha aspiración: amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/8 h o ertapenem	Hospitalización
Fine V CURB65 Grupo 3	Previos (considerar broncoscopio)	Cefalosporina tercera (cefotaxima 2 g/6-8 h o ceftriaxona 2 g/24 h) o amoxicilina-ácido clavulánico más macrólido (azitromicina 500 mg/24 h o claritromicina 500 mg/12 h) o fluoroquinolonas (levofloxacin 750 mg/24 h) Factores de riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cefepime o carbapenem (imipenem/meropenem) o piperacilina-tazobactam + fluoroquinolonas (ciprofloxacino/levofloxacin)	Hospitalización UCI

UCI: unidad de cuidados intensivos.

\*Complementar con criterios ATS/IDSA (p. 7).

### Tratamiento antibiótico

Como recomendación global muy importante, se debe tener presente que el tratamiento antibiótico debe iniciarse de forma temprana, a ser posible dentro de las 4-6 primeras horas de estancia en urgencias médicas<sup>14</sup>, aunque las dificultades diagnósticas, sobre todo en pacientes con comorbilidades y ancianos, lo pueden dificultar<sup>15</sup>, y debe ajustarse de forma empírica dependiendo de la gravedad de la NAC y su probable etiología. Asimismo, cobra especial relevancia la necesidad de hacer una evaluación clínica a las 24-48 h de tratamiento<sup>4</sup>.

### Neumonías adquiridas en la comunidad tratadas de forma ambulatoria

El tratamiento se debe dirigir fundamentalmente al neumococo, por lo que, en nuestro país, dada su alta tasa de resistencia a los macrólidos<sup>16</sup>, no se aconseja su uso como monoterapia, que sí es factible con fluoroquinolonas. Asimismo, se recomienda la utilización de dosis altas de amoxicilina, que vencerían las posibles resistencias de los neumococos a los betalactámicos, complementadas por macrólidos (azitromicina, claritromicina) o quinolonas (levofloxacin, moxifloxacin), que cubrirían *Legionella pneumophila* y otras bacterias atípicas (tabla 3). En todos los casos, la duración de los tratamientos sería por un máximo de 10 días, salvo con azitromicina (3-5 días) (tabla 3).

### Neumonías adquiridas en la comunidad que requieren ingreso hospitalario

Se recomienda cubrir con el tratamiento empírico tanto neumococo (con mayores probabilidades de ser resistente), como BGN y se debe tener presente *Legionella pneumophila*, por lo que se recomienda un régimen combinado de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima), o bien amoxicilina-ácido clavulánico por vía intravenosa, ambos asociados a un macrólido, que han demostrado disminuir la mortalidad, sobre todo en pacientes bacteriémicos<sup>17</sup>. Otro régimen antibiótico recomendado es la monoterapia con fluoroquinolonas antineumocócicas, basada en series que lo describen como factor predictivo de menor fallo terapéutico<sup>18</sup> (tabla 3).

### Neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos

Se recomienda iniciar un tratamiento por vía intravenosa combinado con una cefalosporina de tercera generación a dosis elevadas (cefotaxima 2 g/6-8 h o ceftriaxona 2g/día) acompañado de un macrólido (azitromicina 500 mg/día) o una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacin 750mg/día o moxifloxacin 400 mg/día)<sup>4</sup> (tabla 3).

En caso de existencia de factores de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* (pacientes con bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], haber recibido tratamiento antibiótico durante 7 o más días en los últimos 3 meses, corticoterapia)<sup>19,20</sup>, se recomienda la combinación de un betalactámico anti-*Pseudomonas* (piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, cefepime, ceftazidima) junto con fluoroquinolonas (ciprofloxacino o levofloxacin) (tabla 3).

En pacientes que presentan alergia a betalactámicos, se aconseja administrar aztreonam junto con fluoroquinolonas.

Si se sospecha que la NAC se deba a una aspiración, se preconiza el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico, con dosis elevadas de amoxicilina (2 g), o bien clindamicina asociada a una cefalosporina de tercera generación e incluso monoterapia con moxifloxacin o ertapenem. Si la gravedad del proceso requiere el ingreso del paciente en la UCI, se recomienda la asociación piperacilina-tazobactam más clindamicina<sup>4</sup>.

### Otras medidas terapéuticas

Se considera el uso de la oxigenoterapia para intentar mantener una  $pO_2 \geq 60$  mmHg o una  $SpO_2 \geq 90\%$ , así como ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria aguda grave, bien de manera no invasiva (CPAP) o invasiva en aquellos pacientes más graves. Ante el paciente que acude a urgencias con hipotensión arterial, se requiere hidratación adecuada para corregirla en las primeras horas, e incluso la perfusión de aminas presoras para conseguir unas cifras adecuadas de presión arterial. También se emplean analgésicos, antitérmicos, broncodilatadores ante episodios de obstrucción bronquial, profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, así como administrar una nutrición adecuada<sup>4,9,21</sup>.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con la redacción de este artículo.

## Bibliografía

- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola S, Kuorpi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977-88.
- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklason B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults; a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;275:134-41.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
- Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, De la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1450-5.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admisión to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137:552-7.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
- Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, et al. Validation and clinical implication of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:598-603.
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375-84.
- Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izulimawa K, Seki M, Miyazaki Y, et al. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:170-4.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:20-7.
- Mitka M. JCAHO tweaks emergency departments' pneumonia treatment standards. *JAMA*. 2007;297:1758-9.
- Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, Siddiqui F, Nsa W, Bratzler DW. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? *Chest*. 2006;130:16-21.
- Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: Clinical relevante and related factors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:787-98.
- Brown RB, Ianini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest*. 2003;123:1503-11.
- Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras J, Borderías L, et al. Risks factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5.
- Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risks factors and prognosis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1849-58.
- Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Ewig S for the CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010;35:598-605.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, et al. ERS Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-80.



## Tromboembolismo pulmonar

Adolfo Balóira Villar<sup>a,\*</sup> y Luis Alberto Ruiz Iturriaga<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bizkaia, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Tromboembolismo pulmonar  
Angio-TC  
Heparina  
Fibrinólisis

El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad frecuente en los servicios de urgencias. A menudo, representa un problema diagnóstico, por lo que es necesario utilizar estrategias adecuadas. La información clínica, los datos de laboratorio como el D-dímero y las técnicas de imagen, como la angiografía por tomografía computarizada, la ecografía Doppler, la gammagrafía de ventilación-perfusión o la ecocardiografía, ayudan a establecer la probabilidad diagnóstica y la gravedad del paciente. Disponiendo de toda esta información se pueden construir escalas de riesgo, como la escala PESI, con elevada sensibilidad para establecer la posibilidad de fallecimiento. El tratamiento debe iniciarse rápidamente con heparina, en general de bajo peso molecular. Si la situación es de riesgo alto puede estar indicado el uso de fibrinolíticos, poniendo especial atención en que no exista ninguna contraindicación. En algunos casos, puede ser necesario soporte hemodinámico.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Pulmonary thromboembolism

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Pulmonary thromboembolism  
CT angiography  
Heparin  
Fibrinolysis

Pulmonary thromboembolism is a frequent disease in emergency departments and often poses a diagnostic challenge that requires appropriate strategies. Clinical information, laboratory tests such as a D-dimer and imaging techniques such as computed tomography (CT) angiography, ventilation-perfusion scintigraphy or echocardiography help to establish clinical probability and the severity of the disease. With all this information, risk scores can be constructed, such as the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) score, which has high sensitivity in predicting mortality. Treatment should be started immediately with heparin, usually low molecular weight heparin. If the patient is at high risk, thrombolytic therapy is indicated, although possible contraindications should be thoroughly assessed. Supportive treatment may be considered in a few patients.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una enfermedad frecuente que supone, en muchos casos, un reto diagnóstico en los servicios de urgencias y a menudo plantea problemas de decisión terapéutica. La oclusión de una o más arterias pulmonares puede poner en riesgo la vida del paciente, lo que obliga a actuar rápidamente. Existe una serie de datos epidemiológicos y de factores de riesgo que deben tenerse en cuenta a la hora de la sospecha de esta enfermedad. A pesar

de ello, hasta un 20% de los casos son "idiopáticos", es decir, sin ninguna asociación conocida. La edad avanzada, un episodio previo de TEP, inmovilización, cirugía o trauma reciente, neoplasias y enfermedades del sistema nervioso central son algunas de las principales situaciones que favorecen la aparición de la TEP. La presencia de trombofilia congénita o adquirida debe investigarse cuando no aparecen otros datos. Es muy importante la realización de una adecuada profilaxis para minimizar el riesgo de TEP, tanto en pacientes ambulatorios como quirúrgicos, sobre todo en edades avanzadas.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es (A. Balóira Villar).

**Tabla 1**  
Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Cirugía ortopédica de cadera y rodilla
Cirugía general de más de 3 h en pacientes mayores de 40 años
Inmovilización
Traumatismos, sobre todo de extremidades que requieran de escayola
Quemaduras
Neoplasia maligna, especialmente con metástasis
Edad avanzada
Embarazo-puerperio
Anticonceptivos y estrógenos
Obesidad
Viajes prolongados (más de 6 h)
Enfermedad tromboembólica previa
Insuficiencia venosa
Anticoagulante lúpico/anticuerpos anticardiolipina
Patología médica aguda:
Infarto agudo de miocardio
Accidente cerebro-vascular
Paraplejía/hemiplejía
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Factores congénitos
Hiperhomocistinuria
Mutación factor V Leiden
Déficit proteína G, S, antitrombina III
Disfibrinogenemia
Alteraciones del plasminógeno
Gen anómalo de la protrombina

En este artículo, revisaremos tanto la estrategia diagnóstica como el tratamiento inicial de la TEP desde la perspectiva de un servicio de urgencias.

### Proceso diagnóstico en la embolia pulmonar

El objetivo de esta sección es realizar una revisión eminentemente práctica de las diferentes pruebas utilizadas en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de una tromboembolia de pulmón (TEP).

El TEP es una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP), procedente en más del 90% de las extremidades inferiores. Su diagnóstico se establece sobre la base de una sospecha clínica adecuada, para lo cual nos basamos en un conjunto de signos y síntomas clínicos en el contexto de una serie de factores de riesgo conocidos para enfermedad tromboembólica venosa (tabla 1). En esta aproximación inicial, nos ayudaremos de los resultados de una serie de exploraciones complementarias básicas (radiología de tórax, electrocardiograma y gasometría). La radiografía de tórax es normal en aproximadamente un tercio de los casos con un diagnóstico de certeza de TEP. Los hallazgos radiológicos más frecuentes incluyen: derrame pleural de peque-

**Tabla 2**  
Escalas de probabilidad clínica

Escala de Wells <sup>1</sup>	Puntos	Escala revisada de Ginebra <sup>3</sup>	Puntos
¿Es la EP la primera posibilidad diagnóstica?	3	Edad > 65 años	1
		EP o TVP previas	3
Signos de TVP	3	Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes	2
		TEP o TVP previas	1,5
FC > 100 lat/min	1,5	Dolor extremidades inferiores unilateral	3
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5	Hemoptisis	2
Cáncer tratado durante 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1	FC 75-94 lat/min	3
Hemoptisis	1	FC ≥ 95 lat/min	5
	1	Dolor a la palpación en extremidades inferiores y edema unilateral	4

Probabilidad clínica		Probabilidad clínica	
Baja	0-1	Baja	0-3
Intermedia	2-6	Intermedia	4-10
Alta	≥ 7	Alta	≥ 11
Improbable	≤ 4		
Probable	> 4		

EP: embolismo pulmonar; FC: frecuencia cardíaca; TVP: trombosis venosa profunda.

ña cuantía, atelectasias laminares o infiltrados pulmonares. Signos radiológicos clásicos tales como la joroba de Hampton o el signo de Wastmark se presentan más raramente. Respecto al electrocardiograma, éste puede ser normal hasta en el 30% de los pacientes. El hallazgo más frecuente es la taquicardia sinusal. Otros datos, tales como el bloqueo de la rama derecha, la inversión de la onda T en derivaciones precordiales derechas o el patrón clásico de S1Q3T3 indicativos de sobrecarga de presión en el ventrículo derecho, suelen verse en los casos más graves. La gasometría arterial puede no mostrar hipoxemia hasta en el 20% de los casos. La alcalosis respiratoria asociada a hipoxemia arterial es el hallazgo más frecuente en el contexto de un cuadro agudo.

La verdadera utilidad de estas pruebas complementarias básicas no radica en el diagnóstico de esta entidad, sino en su capacidad de excluir otros diagnósticos alternativos que pueden cursar con la misma presentación clínica.

Desde hace unos años, y con el objetivo de tratar de mejorar la sospecha diagnóstica de esta enfermedad, se han propuesto varias escalas de probabilidad de enfermedad. Los modelos que con más frecuencia se han utilizado y validado en diversos trabajos son la escala de Wells<sup>1</sup> y la de Ginebra<sup>2</sup> (tabla 2). La primera de ellas tiene el inconveniente de que uno de los datos que más puntúa, el que hace referencia a la posibilidad de un diagnóstico alternativo, deja abierta las puertas a la subjetividad del clínico. Por otro lado, la escala de Ginebra es un poco más objetiva, pero requiere de la realización de una gasometría basal, algo que, con frecuencia, no posible en una situación de urgencia. La escala revisada de Ginebra<sup>3</sup> es una modificación simplificada de la anterior que ha tratado de solventar esta limitación. En general, no se observan diferencias en la rentabilidad de éstas. Su verdadera utilidad la podemos encontrar en la posibilidad de que las utilice personal médico, habitualmente en formación, con menos experiencia en el manejo de estos enfermos.

La prevalencia de esta enfermedad en el medio extrahospitalario es inferior al 30%. Por tanto, se hace necesario la realización de una serie de pruebas diagnósticas alternativas destinadas a confirmar o, lo que es igualmente importante, excluir la presencia de esta afección. A continuación, revisaremos las más utilizadas habitualmente.

### Determinación del dímero-D

El dímero-D es un producto de la degradación de la fibrina que se genera como consecuencia de la activación del sistema fibrinolítico endógeno. El valor de corte para considerar la prueba como positiva depende del método de determinación utilizado. De todos estos métodos, los que nos permiten una determinación cuantitativa son los más difundidos actualmente. En general, son técnicas sensibles pero

poco específicas debido a que su valor se puede elevar como respuesta a múltiples situaciones clínicas (tumores, infecciones, traumatismos, embarazo, etc.). Su negatividad presenta un valor predictivo negativo (VPN) alto, en general superior al 95%. Por ello, su aplicación clínica fundamental es excluir el diagnóstico de TEP en combinación con una probabilidad clínica baja o moderada, estimada empíricamente o mediante las escalas anteriormente mencionadas. Por el con-



trario, en aquellos casos en los que la probabilidad clínica de enfermedad sea alta, un resultado negativo en la determinación del dímero-D no es suficiente para excluir este cuadro.

### **Angiografía por tomografía computarizada**

La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) es en la actualidad la prueba más importante y que con más frecuencia se utiliza para el diagnóstico de esta afección. Aporta información pronóstica sobre la gravedad del cuadro y permite a su vez una adecuada evaluación del tamaño del ventrículo derecho. Por otro lado, permite diferenciar otros procesos que podrían confundirse con esta entidad. Los avances tecnológicos que se están dando en los últimos años en el mundo del diagnóstico por imagen han quedado también reflejados en este campo. Las nuevas TC multicorte permiten una adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario y, en ocasiones, incluso subsegmentario. En el estudio PIOPED-II, realizado con una amplia gama TC multicorte, se pudo establecer cuál era la rentabilidad global de esta técnica: sensibilidad del 83% (hasta el 90% al ampliar el estudio en la misma exploración a las extremidades inferiores con flebo-TC) y especificidad del 96%<sup>4</sup>. La sensibilidad de esta técnica depende tanto de las características técnicas del aparato, como de la localización anatómica del trombo (el 97% en vasos lobares, el 68% en segmentarios y el 25% en subsegmentarios). En este mismo estudio se observó que el VPN de una TC negativa en los pacientes con una probabilidad clínica de enfermedad baja o intermedia (determinada por la escala de Wells<sup>1</sup>) fue del 96 y el 89%, respectivamente. Por el contrario, en aquellos casos en los que se estimó una probabilidad preprueba alta, ésta disminuyó hasta el 60%. Por lo tanto, en el manejo de este subgrupo de pacientes se hace necesario la realización de otras pruebas diagnósticas para excluir este cuadro.

Su utilización debe de individualizarse en pacientes con insuficiencia renal debido a la necesidad de inyectar una cantidad no deseñable de contraste que permita una correcta visualización del árbol vascular.

Actualmente, la utilización de la angio-TC se ha difundido en los servicios de urgencias hasta tal punto que en ocasiones se utiliza en exceso, con la consiguiente sobreexposición del tejido de la glándula mamaria de los pacientes al efecto de la radiación. Esto es especialmente importante en el caso de las mujeres jóvenes.

### **Gammagrafía pulmonar**

Esta prueba se ha considerado la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de esta enfermedad hasta la llegada de la TC multicorte. Disponible en pocos hospitales, en ocasiones difícil de interpretar y con una rentabilidad diagnóstica global inferior al 30%<sup>5</sup>, su uso ha quedado relegado a un segundo término.

### **Otras pruebas**

En el 80% de los casos de TEP se puede demostrar la existencia de una TVP en las extremidades inferiores. Esta es, en más de la mitad de los casos, asintomática. Por el contrario, el 50% de los pacientes con TVP sintomática presentan un TEP, muchos de ellos silentes. La ecografía Doppler del sistema venoso de los miembros inferiores demuestra la existencia de un coágulo en menos del 30% de los pacientes que consultan por sospecha de embolia. Por lo tanto, una estrategia diagnóstica basada en la identificación del cuadro trombótico venoso periférico mediante el empleo de ecografía o flebografía podría ser una alternativa que se debe considerar en algunas situaciones clínicas. Actualmente, extender el estudio angio-TC al territorio venoso pélvico y de las extremidades inferiores (flebo-TC) es una opción válida.

La angio-resonancia magnética es una herramienta diagnóstica prometedora, especialmente en aquellos pacientes con alergia al contraste o en quienes se debería de evitar el uso de radiaciones ionizan-

tes. Su rentabilidad queda pendiente de evaluación en el estudio PIOPED III.

Respecto a la ecocardiografía, su interés radica en apoyar la sospecha diagnóstica de este cuadro "a pie de cama" en aquellas situaciones en las que la situación clínica (inestabilidad hemodinámica) impide su desplazamiento hasta la sala de radiología. En los pacientes aparentemente menos graves aporta una información pronóstica importante sobre la potencial gravedad del cuadro.

La arteriografía pulmonar constituye el patrón de oro clásico para el diagnóstico del TEP. Es una técnica cara, invasiva, compleja de interpretar y al alcance de muy pocos hospitales. Su uso no está extendido en las primeras fases de la evaluación de estos pacientes.

### **Estrategia diagnóstica**

El verdadero interés de todas estas pruebas radica en su integración práctica dentro de una estrategia de diagnóstico que sea coste-efectiva y permita reducir el número de estudios de imagen necesarios para excluir este proceso sin por ello perder sensibilidad diagnóstica. En general, se acepta como válido un protocolo en el que el porcentaje de recidivas tromboembólicas a los 3 meses en los pacientes en los que se ha excluido inicialmente un TEP sea < 2%. Esta cifra es semejante a la observada en el estudio PIOPED en los pacientes en los que se excluyó este cuadro tras la realización de una arteriografía considerada normal<sup>5</sup>.

Existen varios algoritmos de toma de decisión, pero como norma general debemos insistir en que deben de individualizarse, dependiendo de las condiciones propias de cada hospital. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) propone una aproximación diagnóstica basada en 3 escalones (fig. 1)<sup>6</sup>:

- Escalón 1: se basa en la estimación de una probabilidad preprueba de enfermedad y en la determinación del dímero-D mediante una técnica de alta sensibilidad. Su objetivo es excluir enfermedad en un subgrupo de pacientes.
- Escalón 2: tiene por objeto demostrar la presencia de enfermedad en pacientes con sospecha alta de enfermedad o con una determinación positiva de dímero-D. La angio-TC es la herramienta básica y más frecuentemente utilizada en la actualidad. La gammagrafía pulmonar se podría utilizar en los casos en los que no pueda utilizarse la angio-TC. El estudio no invasivo de las extremidades inferiores por ecografía venosa o flebo-TC se reservaría para los pacientes con angio-TC negativa o con un estudio gammagráfico no concluyente.
- Escalón 3: se basa en la realización de pruebas de referencia (arteriografía o flebografía). Nos lo plantearíamos en aquellos pacientes en los que pueda existir una discordancia entre la probabilidad preprueba de TEP y los hallazgos de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas en el escalón 2.

En los pacientes con cuadros más graves, el protocolo de diagnóstico vendrá condicionado por la situación hemodinámica del paciente y la necesidad de actuaciones terapéuticas inmediatas. En estos casos, la realización de una ecocardiografía puede tener una mayor relevancia.

### **Estratificación del riesgo**

Tan importante como diagnosticar una enfermedad es predecir la gravedad y la posibilidad de complicaciones en su curso clínico. Sólo de esta forma podremos identificar a un subgrupo de pacientes hemodinámicamente estables, candidatos a recibir cuidados e intervenciones terapéuticas concretas. La presencia de síncope<sup>7</sup> o la determinación de la troponina como marcador de estratificación de riesgo<sup>8</sup> han sido objeto de estudio en los últimos años, con resultados prácticos contradictorios a la hora de predecir la mala evolución. Por

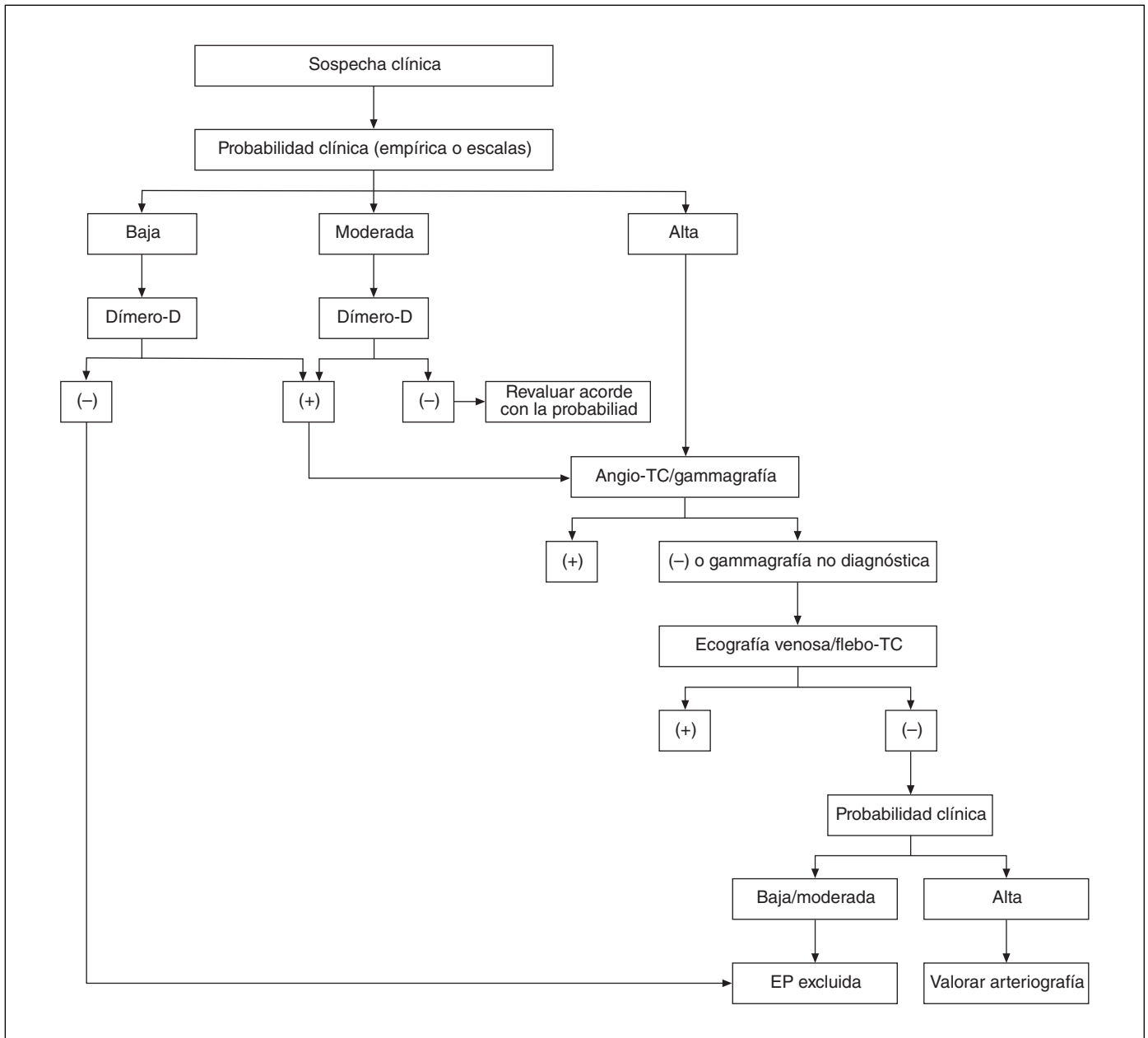


Figura 1. Estrategia diagnóstica. Modificado de Uresandi et al<sup>6</sup>. EP: enfermedad pulmonar; TC: tomografía computarizada.

el contrario, varios estudios han demostrado que los pacientes que presentan datos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho junto con marcadores cardíacos elevados presentan una tasa de mortalidad temprana por todas las causas de hasta el 38%<sup>9</sup>.

Con el objeto de simplificar la evaluación pronóstica del enfermo, se han desarrollado varios modelos clínicos predictores de riesgo. De todos ellos, el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) es, probablemente, el más ampliamente validado. Esta escala permite estratificar a los pacientes en 5 clases de riesgo (tabla 3). Cuando estas 5 categorías se dicotomizan en riesgo bajo y alto, la escala PESI tiene una sensibilidad de más del 90% y un VPN > 98% para predecir defunción<sup>10</sup>.

Esta escala también podría identificar a un subgrupo de pacientes con un probable riesgo bajo de complicaciones y que podrían ser candidatos a un manejo ambulatorio. Su integración dentro de una estrategia de alta hospitalaria temprana queda pendiente de validación en varios estudios.

Como resumen, podemos decir que el TEP es una entidad relativamente fácil de sospechar en un servicio de urgencias, pero en ocasiones compleja de excluir. Su diagnóstico requerirá de un manejo ágil y razonado de las diferentes pruebas que hemos comentado, pero siempre bajo la premisa de una probabilidad clínica previamente establecida de esta enfermedad.

#### Tratamiento del tromboembolismo pulmonar

El tratamiento del TEP tiene dos vertientes: evitar la recurrencia del fenómeno tromboembólico y tratar las consecuencias hemodinámicas del evento actual, en caso de que su magnitud sea suficiente para producir las. Como veremos posteriormente, es fundamental hacer una evaluación de la situación hemodinámica para establecer una clasificación del riesgo del paciente. En un porcentaje elevado de pacientes sólo será necesario el tratamiento preventivo, que se basa en fármacos anticoagulantes. Es importante señalar que no siempre se

podrá realizar un diagnóstico de certeza con las técnicas de imagen, pero si se considera alta probabilidad clínica sin evidenciarse trombos en la TC, puede mantenerse el tratamiento mientras se busca otra posible causa que justifique la situación del paciente.

### Tratamiento anticoagulante

El tratamiento anticoagulante es el arma fundamental en el manejo terapéutico del TEP. Ya en los años sesenta se demostró el beneficio de una pronta indicación de esta terapia<sup>11</sup>. Hay que buscar un equilibrio entre la disminución del riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia mayor. En el momento actual, es necesario iniciar el tratamiento con heparinas parenterales dado que son las únicas que consiguen un efecto de forma rápida. Es posible que con la llegada de los nuevos fármacos orales cambie esta recomendación. Posteriormente, se cambiará a un antagonista de la vitamina K por vía oral. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado mostró 3 veces más recurrencias en la trombosis venosa proximal cuando se usaba sólo tratamiento con antagonistas de la vitamina K<sup>12</sup>. Puede utilizarse heparina no fraccionada (HNF) o alguna de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Si optamos por la primera, se utilizará la vía intravenosa y la dosis recomendada es un bolo inicial de 80 U/kg peso y, posteriormente, una infusión de 18 U/kg/h. A partir de las 4-6 h, debe medirse el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) que deberá mantenerse entre 1,5-2,5 veces el normal. Una vez que se ha conseguido esta cifra, se recomienda medir una vez al día para comprobar que la dosis es correcta o ajustarla en su caso. Aunque el TTPa es el mejor marcador de la actividad de la HNF, no es perfecto. Un ensayo realizado en pacientes que precisaban dosis > 35 mil U/día de este fármaco comparó el ajuste en función del TTPa o de la concentración de anti-factor X. Los resultados fueron similares, aunque la cantidad de HNF fue considerablemente menor en el segundo grupo, cuyo TTPa fue casi siempre subterapéutico<sup>13</sup>. Esto indica que no deben superarse en general 40 mil U/día, independientemente del TTPa, dado que el riesgo de hemorragia se incrementa notablemente.

Un gran avance en el esquema terapéutico ha sido la llegada de las HBPM. Presentan 3 ventajas fundamentales: la posibilidad de usarlas por vía subcutánea, su larga vida media que permite dosificarlas cada 12 h, y en algún caso cada 24 h, y su ajuste por peso del paciente en la mayoría de los casos. Existen varias HBPM comercializadas, todas ellas con amplia experiencia clínica (tabla 4). Diversos ensayos han comparado las HBPM con la HNF. Un metaanálisis incluyó a más de 1.900 pacientes que participaron en algunos de estos ensayos<sup>14</sup>. Al final del período de estudio no se encontraron diferencias significativas, tanto en el grado de recurrencias como en el porcentaje de hemorragias mayores. La mortalidad por todas las causas se comportó también de forma similar. Una revisión más amplia en la que se incluyeron 22 estudios con 8.867 pacientes concluyó que las HBPM eran más eficaces como tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa que la HNF en términos de mortalidad global, con un menor número de hemorragias mayores<sup>15</sup>. En casos de obesidad mórbida, insuficiencia renal o embarazo, debe medirse la actividad anti-factor X (anti-Xa). La muestra debería obtenerse unas 4 h después de la dosis matutina, cuando se alcanza la máxima actividad anti-Xa. Se recomiendan unos valores entre 0,6-1 U/ml si la dosis es cada 12 h o entre 1-2 U/ml si es cada 24 h. Un efecto adverso del tratamiento con cualquier tipo de heparina es la aparición de trombopenia. Se debe a la presencia de anticuerpos IgG dirigidos contra el complejo factor 4 plaquetario-heparina. Suele ocurrir tras 5 a 14 días de tratamiento con heparina. Es más frecuente con HNF que con HBPM y se ve más a menudo en mujeres. En general, la frecuencia oscila entre el 1-3%. A pesar de disminuir el número de plaquetas, el riesgo de tromboembolia está aumentado, por lo que debe suspenderse la heparina y pasar a un tratamiento alternativo con un inhibidor directo de la trombina.

**Tabla 3**  
Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)<sup>10</sup>

Variable	Puntos
<b>Características demográficas</b>	
Edad	años
Sexo varón	10
<b>Comorbilidad</b>	
Cáncer	30
Fallo cardíaco	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
<b>Hallazgos clínicos</b>	
Frecuencia cardíaca $\geq$ 110/min	20
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30/min	20
Temperatura < 36 °C	20
Estado mental alterado	60
SaO <sub>2</sub> < 90%	20
<b>Clases de riesgo</b>	
Clase I muy bajo	< 65
Clase II bajo	66-85
Clase III intermedio	86-105
Clase IV alto	106-125
Clase V muy alto	> 125

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxihemoglobina.

**Tabla 4**  
Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar

	Dosis	Intervalo
Enoxaparina	1 mg/kg	Cada 12 h
	1,5 mg/kg	Cada 24 h
Tinzaparina	175 U/kg	Cada 24 h
	100 U/kg	Cada 12 h
Dalteparina	200 U/kg	Cada 24 h (máximo 18.000 U)
	115 U/kg	Cada 24 h
Bemiparina	5 mg (< 50 kg)	Cada 24 h
	7,5 mg (50-100 kg)	Cada 24 h
	10 mg (> 100 kg)	Cada 24 h

Otro fármaco con indicación en el tratamiento del TEP es fondaparinux, también inhibidor selectivo del factor Xa. Se utiliza por vía subcutánea. Un ensayo con más de 2.000 pacientes, en los que la dosis se ajustó según el peso del paciente, no mostró diferencias significativas con HNF, tanto en eficacia como en riesgo de hemorragia<sup>16</sup>. No se observaron casos de trombopenia inmunitaria, por lo que, en general, no se recomienda realizar un control plaquetario. En caso de insuficiencia renal grave, está contraindicado.

El tratamiento con heparina, tanto HNF como HBPM, debe mantenerse 5 días. Ya desde el inicio, debería comenzarse con tratamiento oral con un antagonista de la vitamina K, habitualmente acenocumarol. Hasta que la *ratio* internacional normalizada (INR) no alcance un valor entre 2-3, no debería suspenderse la heparina. Una vez alcanzado este valor, la INR deberá monitorizarse para mantenerse en torno a 2,5.

Recientemente, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que actúan inhibiendo directamente la trombina (dabigatran) o como anti-Xa (rivaroxaban, apixaban). Aunque algunos de ellos ya están comercializados y tienen indicaciones en la prevención de enfermedad tromboembólica, todavía se están desarrollando ensayos clínicos para ver su eficacia en el tratamiento del TEP ya instaurado, por lo que aún no se pueden dar recomendaciones al respecto.

### Tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico sigue sujeto a notables controversias. Varios ensayos han demostrado una rápida resolución de los trombos con este tipo de fármacos, pero los posibles beneficios a más largo plazo no parecen tan claros. Los trombolíticos conllevan un importante riesgo de sangrado, sobre todo cuando se añade comorbilidad. So-

**Tabla 5**

Contraindicaciones de la fibrinólisis en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar grave

Contraindicaciones absolutas
Ictus hemorrágico en cualquier momento
Ictus isquémico en los 6 meses previos
Neoplasia intracraneal
Traumatismo/cirugía craneal en las tres semanas previas
Hemorragia digestiva en el mes previo
Sangrado activo
Contraindicaciones relativas
Accidente cerebrovascular isquémico transitorio en los 6 meses previos
Tratamiento con anticoagulantes orales
Embarazo o parto reciente (< 7 días)
Hipertensión refractaria
Enfermedad hepática grave
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

bre la base de diversos trabajos, se ha establecido un porcentaje de hemorragia mayor, en torno al 13%, y de hemorragia intracraneal potencialmente fatal, del 1,8%. Un importante factor de riesgo es la presencia de hipertensión arterial diastólica<sup>17</sup>.

Existen diversos tipos de fibrinolíticos con características diferentes. El estudio USPET comparó la eficacia de uroquinasa y estreptoquinasa en infusión durante 12-24 h y los resultados son similares<sup>18</sup>. El activador recombinante del plasminógeno tisular (rTPA) tiene la ventaja de ser más rápido. Una infusión durante 2 h de 100 mg tuvo resultados más rápidos en cuanto a mejoría hemodinámica que el tratamiento con uroquinasa a dosis de 4.400 U/kg/h durante 12-24 h, aunque al final del período de 24 h no hubo diferencias<sup>19</sup>. Un estudio reciente comparó la eficacia de tratamiento con uroquinasa durante 12 h a dosis de 2.200 U/kg/h frente a una dosis de 20.000 U infundidas en 2 h y no observó diferencias en eficacia ni en hemorragias mayores (el 14,3 frente al 13,6%)<sup>20</sup>. No debe administrarse simultáneamente heparina con estreptoquinasa y uroquinasa, pero sí puede hacerse con rTPA. Otros fibrinolíticos también utilizados con buenos resultados han sido reteplasa, 2 inyecciones de 10 U separadas por 30 min, y tenecteplasa en dosis ajustadas por peso, habitualmente entre 6.000-10.000 U<sup>21</sup>.

Los resultados globales de la trombólisis son buenos, con una tasa de respuestas positivas en torno al 90% si se usa el ecocardiograma. Los resultados más favorables se obtienen en las primeras 36 h, aunque se han observado también efectos beneficiosos hasta 14 días después del fenómeno embólico.

No es fácil definir con claridad los criterios para utilizar tratamiento trombolítico. Lo primero es que no exista ninguna contraindicación (tabla 5). Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>22</sup>, su uso se restringe a pacientes de riesgo alto que tienen hipotensión persistente o shock cardiogénico. No debe utilizarse en pacientes de riesgo bajo, aunque podría valorarse en los de riesgo intermedio.

### **Embolectomía percutánea o quirúrgica**

La embolectomía percutánea mediante catéter para abrir el tronco o una arteria pulmonar principal es una técnica que requiere cierta experiencia y se realiza en casos de extrema gravedad, como el intento de salvar la vida a un paciente refractario a otras medidas o bien si la trombólisis está contraindicada. No está indicado utilizar esta técnica en arterias lobares, dado que no hay datos que avalen beneficios y existe la posibilidad de complicaciones graves, sobre todo perforación arterial.

La embolectomía quirúrgica se realizará en casos con contraindicaciones o sin respuesta a trombolíticos, en los que la vida del paciente corra serio peligro o exista hipotensión persistente. La embolectomía simple es una cirugía relativamente sencilla en centros con experiencia.

### **Tratamiento de soporte hemodinámico y respiratorio**

Cuando el TEP es de suficiente cuantía puede dar lugar a un fallo en la función del ventrículo derecho, con resultado de gasto cardíaco bajo, hipotensión y posibilidad de fallecimiento. Para evitar este desenlace fatal mientras se resuelve el trombo mediante fibrinólisis, es necesario un adecuado tratamiento de soporte.

Es preciso ser cuidadosos con la expansión de volumen intravascular. Un exceso puede dar lugar a sobrecarga derecha y depresión refleja de la contractilidad miocárdica. En general, se recomienda un aporte de líquidos moderado. No hay muchos datos sobre el uso de inotrópicos. Se utilizarán en el paciente con shock cardiogénico, hipotensión o gasto cardíaco bajo. La noradrenalina mejora la función del ventrículo derecho, la perfusión coronaria e incrementa la presión arterial sistémica. Estaría indicada en pacientes con hipotensión. Si la situación no es tan grave, la dobutamina a dosis moderadas podría ser una buena elección, ya que produce un incremento en el índice cardíaco y no empeora el intercambio gaseoso. Existen algunos estudios con administración inhalada de óxido nítrico (NO) que muestran una mejoría de la situación hemodinámica al actuar de forma selectiva sobre las arterias pulmonares<sup>23</sup>. Hay algunos datos anecdóticos con el uso de sildenafil y bosentán.

Es frecuente la aparición de hipoxemia asociada habitualmente a hipocapnia. Para su tratamiento suele ser suficiente el uso de suplementos de oxígeno por mascarilla o gafas nasales. Si la situación es suficientemente grave como para requerir ventilación mecánica invasiva, es muy importante tener en cuenta los problemas hemodinámicos que puede ocasionar. La presión positiva sobre el tórax puede dar lugar a una disminución del retorno venoso y empeorar aún más la función del ventrículo derecho. Se recomienda el uso de un volumen corriente bajo y manejar con mucho cuidado la presión espiratoria final.

### **Tratamiento del tromboembolismo pulmonar en la embarazada**

El tratamiento del TEP en la embarazada se basa fundamentalmente en heparina, en general HBPM. Es un tratamiento seguro, que no atraviesa la placenta ni apenas se encuentra en la leche materna. La dosis se ajustará por peso, como en cualquier otro paciente, salvo en casos extremos de obesidad, en que deberá medirse la actividad anti-Xa. Los antagonistas de la vitamina K atraviesan la placenta, por lo que no deben usarse, es decir, el tratamiento completo se hará con heparina. Se han publicado algunos casos de TEP masivo en embarazadas tratados con fibrinolíticos. Aunque el riesgo de hemorragia sobre todo genital es más elevado, parece asumible si la situación es suficientemente grave. En el entorno del parto no deben utilizarse.

### **Declaración de conflicto de intereses**

El Dr. Luis Alberto Ruiz declara no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Adolfo Baloira ha recibido ayudas para investigación por parte de laboratorios Pfizer.

### **Bibliografía**

1. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Gingsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpleRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
2. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161:92-6.
3. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.

4. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
5. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753-9.
6. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio MA, Lobo JL, Perez Rodriguez E, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:580-94.
7. Jiménez D, Díaz G, Valle M, Martí D, Escobar C, Vidal R, et al. Prognostic value of syncope in the presentation of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:385-8.
8. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Marí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974-82.
9. Aujesky D, Hughes R, Jimenez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:318-21.
10. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TH, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169-75.
11. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet.* 1960;11:309-12.
12. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1485-9.
13. Levine NM, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med.* 1994;154:49-56.
14. Quinlan DJ, McQuillan A, Elkelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140:175-83.
15. Van Dongen JC, Van de Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD 001100.
16. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695-702.
17. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest.* 1997;111:1241-5.
18. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase II results. A cooperative study. *JAMA.* 1974;229:1606-13.
19. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant plasminogen tissue activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet.* 1988;2:293-8.
20. Wang Ch, Zhai Z, Yang Y, Yuan Y, Chen Z, Lhiang L, et al. Efficacy and safety of 2-hour urokinase regime in acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2009;10:128.
21. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase for treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23:101-5.
22. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
23. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung.* 2006;184:1-5.