



FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

TÍTULO DE LA GUÍA:

ASMA

RESPONSABLE DE LA ELABORACIÓN:

Yolima Alzate
Especialista en Neumología Medicina Interna

FECHA DE ENTREGA ORIGINAL:

Febrero de 2006

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Enero de 2009

VIGENCIA:

DOS AÑOS

RESPONSABLES GENERALES:

Departamento Médico
Departamento de Educación y Docencia

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA ASMA

1. DEFINICION

Es un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual intervienen muchas células especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. La inflamación crónica causa un aumento de la reactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, tos, disnea y opresión en el pecho especialmente en la noche y o la madrugada. Estos síntomas se acompañan de obstrucción difusa pero variable al flujo de aire que es, a menudo, reversible en forma espontánea o con tratamiento. (GINA 2002).

Criterios:

- Obstrucción reversible de las vías aéreas en forma espontánea o con el tratamiento (en algunos pacientes la reversibilidad puede ser parcial)
- Inflamación de las vías aéreas
- Hiperreactividad bronquial a una variedad de estímulos

2. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de asma se basa en el cuadro clínico complementado por la demostración de obstrucción reversible en la curva de flujo volumen o espirometría.

2.1 Cuadro Clínico

2.1.1. Historia Clínica:

- *Síntomas clásicos:* tos, disnea y sibilancias que pueden presentarse de forma simultánea o de manera aislada, generalmente episódicos, aunque en los casos severos pueden ser permanentes. Estos síntomas no son específicos y pueden presentarse en otras enfermedades (EPOC), por lo cual el diagnóstico de asma es un diagnóstico de exclusión.
- *Otras presentaciones:* tos persistente con o sin expectoración, dolor torácico, opresión retroesternal.

**Tabla No 1.
Diagnóstico de asma**

Considere el diagnóstico de asma en presencia de los siguientes:

- Sibilancias (su ausencia no excluye el diagnóstico)
- Historia de:
 - Tos, generalmente más intensa en la noche
 - Sibilancias recurrentes
 - Disnea recurrente
 - Opresión recurrente en el pechoEl asma generalmente se acompaña de eczema, rinitis alérgica o historia familiar de asma o rinitis atópica.
- Los síntomas se presentan o exacerban en la noche, despertando al paciente.

- d. Los síntomas se presentan o empeoran en presencia de:
- Ejercicio
 - Infecciones virales
 - Animales
 - Ácaros (colchones, almohadas, tapetes, muebles tapizados)
 - Humo (cigarrillo, leña)
 - Pólenes
 - Cambios en la temperatura ambiente
 - Emociones fuertes (reír o llorar duro)
 - Sustancias químicas
 - Medicamentos (aspirina, AINES, betabloqueadores)
- e. Reversibilidad o variación en la limitación al flujo de aire (curva de flujo volumen o flujo pico)

La certeza diagnóstica aumenta cuando hay más de un síntoma y cuando estos se presentan o se incrementan con el ejercicio, en la noche, madrugada, o la exposición a alérgenos o irritantes inespecíficos.

2.1.2. Antecedentes: La historia personal o familiar de atopia (eczema, rinitis, conjuntivitis) o de asma en la infancia, apoyan el diagnóstico.

2.1.3. Examen Físico

La característica del asma en el examen físico es la presencia de sibilancias difusas de tono variable. En períodos intercríticos puede ser normal.

Signos que deben buscarse con atención son pólipos nasales, escurrimiento posterior, signos de rinitis alérgica, hiperplasia amígdalas, aumento del volumen del tórax (hiperinflación). Al aumentar la severidad del cuadro se observan taquicardia, taquipnea, retracciones, ausencia de ruidos respiratorios, retardo espiratorio y eventualmente signos de insuficiencia y falla respiratoria.

2.2. Exámenes Paraclínicos

Pruebas de Función Pulmonar:

La curva de flujo volumen o espirometría y el flujo pico espiratorio, son las pruebas claves para el diagnóstico y manejo del asma.

2.2.1. Curva de flujo volumen (espirometría):

Es la prueba reina para determinar la presencia de obstrucción, medir la severidad de la misma y su reversibilidad (mejoría con el broncodilatador inhalado). Debe medirse en todo paciente con diagnóstico o sospecha de asma.

Para efectos del diagnóstico de asma en adultos la presencia de obstrucción se define por una relación $VEF_1/CVF < 80\%$. La severidad de la obstrucción se define con el valor de VEF_1 : obstrucción Leve: $> 80\%$, obstrucción Moderada: $60 - 80\%$ y obstrucción Severa: $< 60\%$.

La respuesta significativa a la inhalación de un broncodilatador beta-2 adrenérgico confirma la presencia de reversibilidad y apoya el diagnóstico del asma. Se considera significativo un aumento del CVF o del $VEF_1 > 12\%$ sobre el inicial, siempre y cuando sea por lo menos 200 mL, después de una

dosis de broncodilatador, generalmente salbutamol 400 mcg administrado con inhalador de dosis medida (IDM) y aerocámara.

2.2.2. Flujo Espiratorio Pico

Se define como el flujo máximo obtenido con una espiración forzada a partir de una inspiración máxima (Capacidad Pulmonar Total CPT) expresado en Litros / segundo.

El flujo pico (FP) medido en la curva de flujo volumen es el patrón de referencia. Hay una gran variedad de equipos portátiles sencillos y económicos que permiten su medición en el paciente ambulatorio, en la consulta externa, en urgencias o en el paciente hospitalizado. La precisión de estos equipos puede ser muy variable por lo cual se recomienda que sean validados en un laboratorio de pruebas de función pulmonar. Con esta salvedad, el FP podría ser útil para el diagnóstico del asma cuando se presenta una mejoría >15% después de la administración de broncodilatador. En nuestro servicio, hemos visto que la verdadera utilidad del FP es en el manejo del paciente con crisis asma y el seguimiento del paciente con asma severa.

2.2.3. Prueba de broncoprovocación con metacolina:

Es útil para el diagnóstico de asma en el paciente con síntomas y curva de flujo volumen normal. Una disminución del VEF₁ mayor al 20% (PC20) tras la inhalación de ≥ 16 mg/mL es normal y descarta la hiperreactividad bronquial (y por lo tanto el asma); si la caída del VEF₁ se presenta con una dosis entre 4 y 16 mg/mL, la hiperreactividad es limítrofe; entre 1 – 4 mg/mL la respuesta es positiva y la hiperreactividad leve; con dosis < 1 mg/mL la hiperreactividad es moderada a severa y altamente sugestiva de asma.

No se debe realizar la prueba si el VEF₁ es menor de 50% o menor de 1L.

2.2.4. Prueba de broncoprovocación con ejercicio:

Se utiliza para determinar la presencia de hiperreactividad de las vías aéreas. Se considera positiva una disminución del VEF₁ o de la CVF > 15% después del ejercicio. En 70 – 80% de los pacientes con asma se puede encontrar broncoespasmo inducido por el ejercicio, pero esta prueba es menos sensible que la broncoprovocación con metacolina para la evaluación de la hiperreactividad bronquial especialmente en los pacientes con disnea no explicable por otros medios.

2.2.5. Estudios de alergia

La presencia de un componente alérgico en el asma puede ser identificado por la medición pruebas cutáneas o de inmunoglobulina E específica en suero. Aunque añaden poco al diagnóstico de asma pueden ayudar a identificar factores de riesgo o desencadenantes que facilitan algunas medidas de control ambiental. No está indicado su uso rutinario.

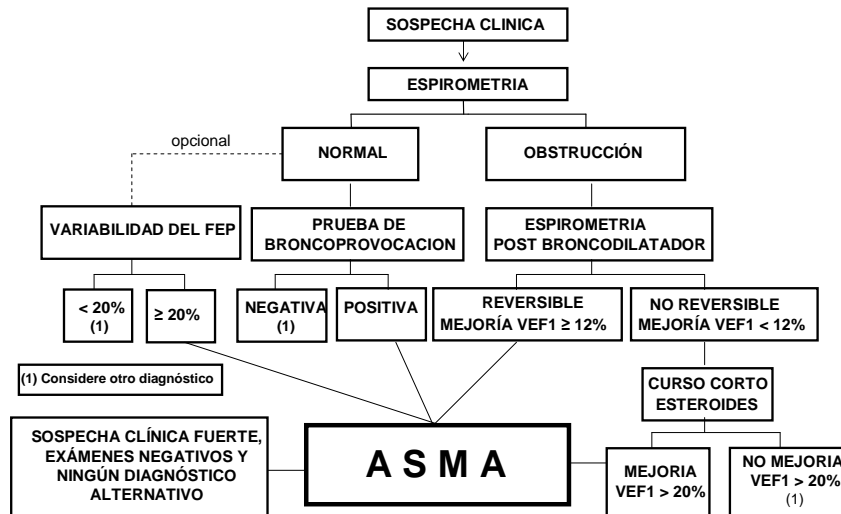
2.2.6. Capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO, DLCO/VA):

Se utiliza para el diagnóstico diferencial del paciente con asma crónica y factores de riesgo para EPOC.

2.2.7. Radiografía de tórax:

No es indispensable para el diagnóstico de asma. Se utiliza para el diagnóstico diferencial en el adulto con asma de origen reciente y en la crisis refractaria al tratamiento.

2.3 Algoritmo diagnóstico del asma



2.4. Diagnóstico Diferencial

Obstrucción de las vías aéreas superiores:

- Disfunción de cuerdas vocales
- Cuerpo extraño
- Neoplasias

Obstrucción de las vías aéreas inferiores:

- EPOC
- Bronquiolitis
- Fibrosis quística
- Bronquiectasias
- Cuerpo extraño
- Tumores

Otras:

- Alveolitis alérgica extrínseca en fase aguda
- Sarcoidosis
- Neumonía eosinofílica
- Edema pulmonar (* en la crisis)
- TEP (*en la crisis)
- Neumotórax espontáneo (* en la crisis)

3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD (SEVERIDAD)

Criterios de severidad del asma:

Subjetivos:

- Puede dormir libre de síntomas
- Puede participar en las actividades normales de la vida diaria sin disnea
- Puede caminar, correr o subir escaleras llevando un paquete


Objetivos:

- Caída matinal del flujo pico (disminución > 15% en la mañana comparado con la tarde)
- Valores de VEF1 y FP
- Requerimiento de broncodilatadores inhalados / semana

CLASIFICACION INICIAL DE LA SEVERIDAD DEL ASMA

| | SÍNTOMAS | SINTOMAS NOCTURNOS | FUNCION PULMONAR |
|-----------------------------|--|--|--|
| Intermitente | Síntomas \leq de 1 vez por semana Asintomático entre exacerbaciones Exacerbaciones cortas | Síntomas nocturnos < 2 veces al mes | FEV ₁ \geq 80% predicho Variabilidad PEF o FEV ₁ < 20% |
| Leve Persistente | Síntomas >1/ semana y < 1/ día Exacerbaciones pueden afectar actividad cotidiana y patrón normal de sueño | Síntomas nocturnos > de 2 veces al mes. | FEV ₁ \geq 80% predicho o PEF o FEV ₁ variabilidad entre el 20-30% |
| Moderada Persistente | Síntomas diarios Uso diario de beta 2 de acción corta Exacerbaciones pueden afectar la actividad cotidiana y el patrón normal de sueño | Síntomas nocturnos más de una vez en la semana | FEV ₁ 60-80% predicho. PEF o FEV ₁ variabilidad > 30% |
| Severa Persistente | Síntomas diarios Exacerbaciones frecuentes Limitación de la actividad física | Síntomas nocturnos frecuentes | FEV ₁ \leq 60% predicho PEF o FEV ₁ variabilidad > 30% |

4. ESTADO DE CONTROL DEL ASMA

 **ASMAIRE 2007**

NIVELES DE CONTROL DEL ASMA

| Característica | Controlada | Parcialmente controlada | No controlada |
|-----------------------------------|---|--|--------------------------------------|
| Síntomas diurnos | Ninguno o mínimos | Dos o más veces/ semana | Tres o más veces en cualquier semana |
| Síntomas nocturnos / despertares | Ninguno | Cualquier vez | |
| Tratamiento de rescate | Ninguno o mínimo | Dos o más veces/ semana | |
| Limitación de la actividad | Ninguno | Cualquiera | |
| Función (FEP o VEF ₁) | Normal o casi normal | < 80% del predicho o mejor personal | |
| Exacerbaciones | Ninguna en los últimos tres meses, ó ninguna que haya requerido hospitalización en los últimos 6 meses. | Una exacerbación en los últimos tres meses, ó una que haya requerido hospitalización en los últimos 6 meses. | Una en cualquier semana |

5. TRATAMIENTO

1. Control de factores desencadenantes
2. Educación
3. Tratamiento farmacológico

5.1 Control de factores desencadenantes:

- Evitar alérgenos e irritantes (Ver Tabla 1)
- Evitar medicamentos desencadenantes
- Inmunización contra la influenza anual en asma moderada y severa

5.2. Educación sobre la naturaleza de la enfermedad su evolución y pronóstico; su tratamiento. Específicamente debe instruirse al paciente en el uso de los broncodilatadores por inhalación.

5.3 Tratamiento Farmacológico:

Existe una forma de tratamiento llamado escalonado de acuerdo a la severidad de la enfermedad, recomendado por el comité internacional de asma, publicado en el GINA 2002 .

Tabla de dosificación de medicamentos

| Agentes β_2-agonistas | | | |
|---|--|--|---|
| Nombre | Presentación | Dosis sugerida** (adultos) | Dosis sugerida** (niños) |
| Salbutamol | IDM - 100 μ g/inhalación IPS - 200 μ g/inhalación | 2 inh / 4 a 6 horas (máximo 8 inh/día) En crisis: ver sección** | 2 inh / 4 a 6 horas (máximo 8 inh/día) En crisis: ver sección** |
| | Solución para nebulizar 1 mL / 5 mg /20 gotas* 1 gota* = 250 μ g | 2.5 a 5 mg en 2-3 mL de solución salina cada 4 a 8 horas En crisis: ver sección** | 50 a 150 μ g/kg (min 1.25 mg, max 2.5 mg) en 2 - 3 mL de solución salina cada 4 a 6 horas** |
| Terbutalina | IPS 500 μ g/inhalación | 2 inh/4 - 6 horas (máximo 8 inh/día) | 2 inh/4 - 6 horas (máximo 8 inh/día) |
| | Solución para nebulizar 10 mg/mL | 2 - 5 mg en 5 mL de solución salina cada 6 horas | 2 - 5 mg en 5 mL de solución salina cada 6 horas |
| Anticolinérgicos | | | |
| Ipratropium | IDM - 18 μ g/inhalación | 2 - 3 inh/6 horas | 1 - 2 inh/6 horas |
| | Solución para nebulizar 1 mL / 0.25 mg / 20 gotas / 1 gota= 12.5 μ g | 0.25 - 0.5 mg/6 horas (20 a 40 gotas) | 100 a 250 μ g /6 horas (8 a 20 gotas) |
| Corticosteroides Sistémicos | | | |
| Metil prednisolona | Tabletas 4 y 16 mg | Curso corto: 40-60 mg/día (dosis única o en 2 dosis/día) durante 5 - 10 días | Curso corto: 1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día, durante 5 a 10 días |
| Prednisolona | Tabletas 5 mg Jarabe 1 mg/mL | | |
| Deflazacort | Tabletas 6 y 30 mg | | |
| | Gotas 1 mg/gota | | |

Tratamiento escalonado del asma

| Grado de Severidad | CONTROLADOR de elección | OPCIONES TERAPEUTICAS |
|---------------------|---|--|
| Intermitente | <ul style="list-style-type: none"> No necesarios a menos que existan crisis severas | |
| LEVE | <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides inhalados (200 a 500 µg de beclometasona o su equivalente) | <ul style="list-style-type: none"> Modificador de leucotrienos Teofilina de larga acción |
| MODERADA | <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides inhalados (500 a 1.000 µg de beclometasona o su equivalente) <p><i>Si no hay control, adicionar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> β₂-agonista inhalado de acción prolongada (salmeterol o formoterol) | <p><i>Opción si no hay control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Adicionar al corticosteroide inhalado (500 a 1000 µg de beclometasona o su equivalente) uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Teofilina de larga acción β₂-agonista oral de acción prolongada Modificador de leucotrienos Duplicar la dosis de corticosteroide inhalado (> 1000 µg de beclometasona o su equivalente) |
| SEVERA | <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides inhalados (> 1000 µg de beclometasona o su equivalente) MÁS un β₂-agonista inhalado de acción prolongada MÁS uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Teofilina de acción prolongada Modificador de leucotrienos β₂-agonista oral de acción prolongada Corticosteroides orales | |

5. SEGUIMIENTO CLÍNICO Y PARACLÍNICO

- La frecuencia del control médico lo define la severidad de la enfermedad.
- Se recomienda siempre la realización de la curva flujo volumen
 - Al inicio de la valoración
 - Después de inicio de tratamiento para control y evaluación de la medicación
 - Cada 1- 2 años para documentar el mantenimiento de la función pulmonar
- Flujo Pico
 - Control diario a largo plazo de asmáticos moderados o severos persistentes.
 - Evaluación de la severidad de la crisis
 - Evaluación de la respuesta al tratamiento.
 - Seguimiento del paciente inestable y con pobre percepción de la disnea. (riesgo de muerte súbita)
- Calidad de vida
 - Ausentismo laboral o escolar
 - Compromiso de las actividades de la vida diaria
 - Alteración del sueño

6. CRISIS ASMÁTICA

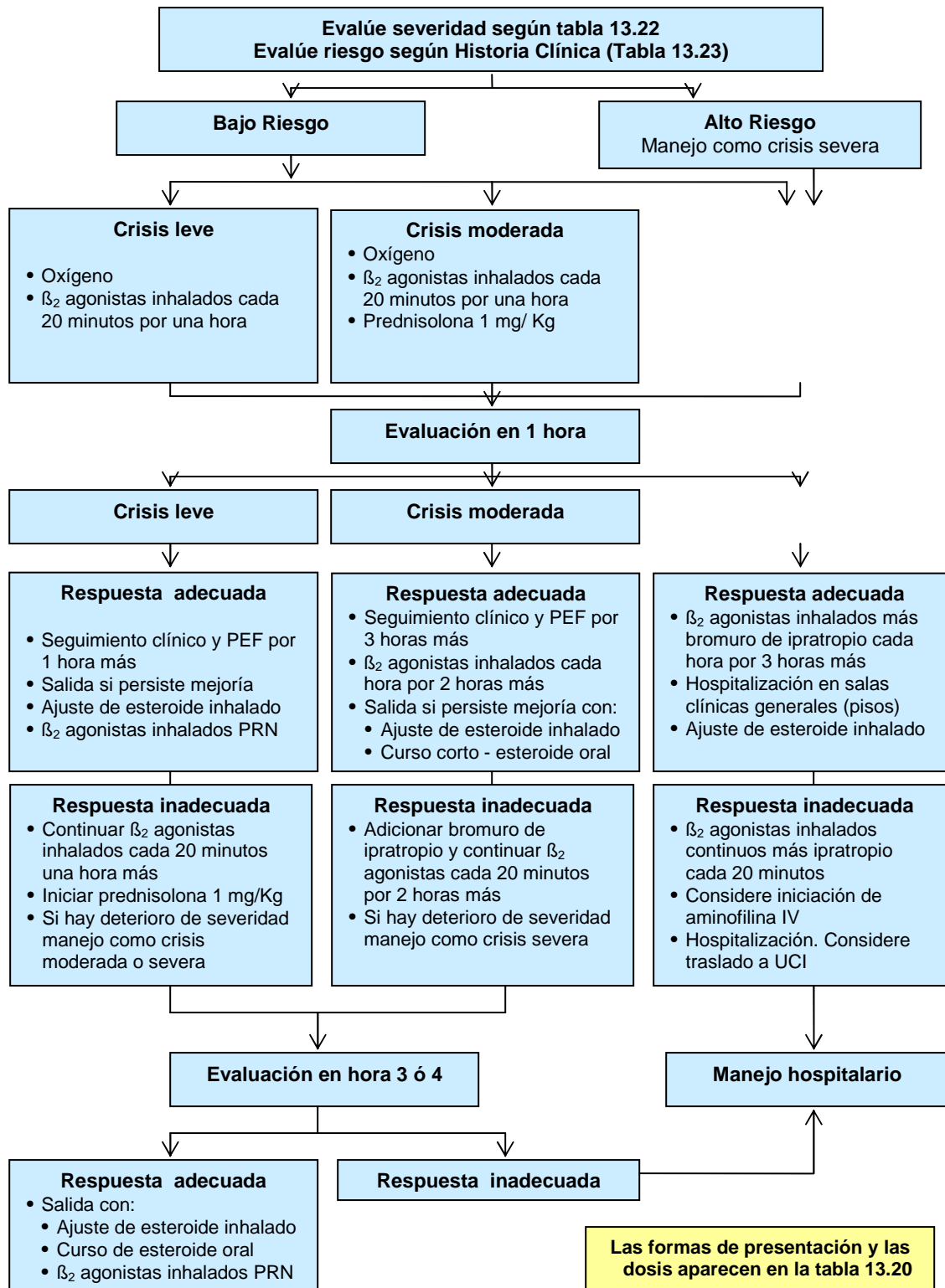
6.1 Definición:

Episodios de aumento rápidamente progresivo de la disnea, la tos, las sibilancias o la opresión del pecho o alguna combinación de estos síntomas. Se caracteriza por una disminución en el PEF o en el VEF1

6.2 Severidad de las Crisis:

Clasificación de la severidad de la crisis asmática

| | LEVE | MODERADA | SEVERA | INMINENCIA DE PARO RESPIRAT |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|
| SÍNTOMAS | | | | |
| Disnea | Al caminar | Al hablar | En reposo | |
| Posición | Puede acostarse | Prefiere sentarse | Siempre sentado | |
| Habla de corrido | Oraciones | Frases | Sólo palabras | |
| Estado mental | Puede estar agitado | Usualmente agitado | Agitado | Confuso |
| SIGNOS | | | | |
| Frecuencia respirat | Aumentada | Aumentada | > 30 x' | |
| Uso músculos accesorios y tirajes | Usualmente no | Común | Usualmente sí | Movimiento paradójico toraco-abdominal |
| Sibilancias | Fin de espiración | Toda la espiración | Inspiración y espiración | Ausentes |
| Frecuencia cardiaca | < 100 x' | 100 – 120 x' | > 120 x' | Bradycardia |
| Pulso paradójico | Ausente < 10 mmHg | Presente 10-25 mmHg | Presente > 25 mmHg | Ausencia por fatiga respiratoria |
| FUNCION | | | | |
| FEP % | > 80% | 50 – 80% | < 50% o <100 L/min | |
| PaO ₂ (aire) | Normal (no necesario) | 46- 55 mmHg* > 60 mmHg** | ≤ 45 mmHg* < 60 mmHg** | |
| PaCO ₂ (aire) | < 35 mmHg* < 45 mmHg** | ≥ 35 mmHg* ≤ 45 mmHg** | ≥ 35 mmHg* > 45 mmHg** | |
| SaO ₂ (aire) | > 90%* > 95%** | 85-90%* 90-95%** | < 85%* < 90%** | |



6.2 Manejo de la Crisis:

No subestimar la severidad de la crisis: está puede amenazar la vida.

Factores de Riesgo de muerte:

- Uso actual o supresión reciente de esteroide sistémico
- Antecedente de ventilación mecánica
- Alteraciones psicosociales, negación del asma o de su severidad
- Pobre cumplimiento del plan terapéutico

6.2.1. Evaluar el grado de severidad para determinar el plan de tratamiento (Tabla 6.2):

Manejo ambulatorio (crisis leve)

Referencia a urgencias (crisis moderada – severa)

Hospitalizar en sala general (crisis moderada que no mejora en urgencias – severa)

Hospitalizar en Cuidado Intensivo (Crisis severa que no mejora – riesgo de paro)

Manejo Ambulatorio:

Evaluar respuesta después de 2 a 4 puff β -2 acción rápida inhalado cada 20 minutos por 1 hora:

- Buena respuesta: mejoría de los síntomas que se sostiene por 4 horas. FP > 80%:
 - Continuar β 2 agonista c/ 3 – 4 horas por 24 a 48 horas
 - Consulta médica
- Respuesta incompleta: mejoría inicial con recaída antes de 3 horas. FP: 60-80%
 - Adicionar corticoesteroide oral
 - Continuar β 2 agonista
 - Adicionar bromuro de ipratropio inhalado
 - Consultar a médico o a urgencias
- Mala respuesta: persistencia de los síntomas. FP < 60%.
 - Adicionar corticoesteroide oral
 - Repetir β 2 agonista mientras se traslada a urgencias
 - Adicionar bromuro de ipratropio inhalado
 - Trasladar a urgencias

Manejo en Urgencias:

1. Evaluación clínica inicial (Tabla 6.2)

- β 2 agonista en nebulización c/20 minutos durante 1 hora
- Oxígeno a flujo bajo. Objetivo: SaO₂ > 90%
- Corticoesteroide sistémico

2. Re-evaluación : examen físico FP, SaO₂, otros exámenes según necesidad

○ **Episodio moderado:**

- β 2 agonista por inhalación cada 60 minutos
- Corticoesteroides
- Continuar tratamiento por 1 – 3 horas si hay mejoría

2.1. Buena respuesta

Mejoría sostenida por 1 hora:

- Flujopico > 70%
- No dificultad respiratoria
- SaO₂ > 90%

} Manejo Ambulatorio: β 2 agonista corticoesteroides orales, instrucciones,

consulta médica temprana

2.2 Respuesta incompleta en 1 a 2 horas o episodio severo

Paciente de alto riesgo:

Persistencia de síntomas

FP 50 a 70%

SaO₂ < 90%

Hospitalizar:- β₂ agonista + B. Ipratropio
- Corticoesteroide sistémico
- Oxígeno
- Considerar aminofilina IV
- Monitoreo cercano

2.3 Mala respuesta en 1 hora:

Paciente de alto riesgo

Síntomas severos

Examen físico: somnolencia

Confusión

Fatiga de músculos resp.

FP < 30%

PaCO₂ > 35 mmHg

PaO₂ < 45 mmHg

Hospitalizar en UCI

o **Episodio Severo:**

- β₂ agonista por inhalación cada 60 minutos
- Corticoesteroides
- Bromuro de Ipratropio
- Oxígeno
- Considerar aminofilina IV

Evaluar respuesta.

Seguir esquemas igual de buena respuesta – respuesta incompleta o mala respuesta del episodio moderado

7. REFERENCIAS

Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Comité Nacional Conjunto de Asma. Guías para diagnóstico y Manejo del Asma. Rev Colomb Neumol 2003;15(Supl 2):S1- S90.

Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-844.

Becker A, Lemiere C, Berube D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, Kovesi T; Asthma Guidelines Working Group of the Canadian Network For Asthma Care. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. CMAJ 2005;173(6 Suppl):S3-11.

British Thoracic Society. British Guidelines on the management of asthma. Thorax 2003;58(Suppl 1):1-94.

Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizábal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditiosn in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:568-74.

Dueñas-Meza E. Crisis de asma en niños. En: García E, Caraballo L, editores. *Asma*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 473-92.

GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002). Management Segment (Chapter 7): Updated 2008 from the 2004 document. The GINA reports are available on www.ginasthma.org.

Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Verriere PA, Weiss KV, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The Global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-47.

Solarte I. Asma. En: Chalem F, Campos J, Esguerra R, Chalem P. *Tratado de Medicina Interna*. Cuarta Edición. Bogotá: Editorial Médica Celsus; 2005:530-7.

Torres-Duque CA. Crisis asmática. En: Velásquez JC y cols., editores. *Medicina Interna en Urgencias*. Bogotá: Editorial Médica Celsus; 2005. p. 168-174.

Torres-Duque CA. Enfoque integral del manejo del asma. En: García E, Caraballo L, editores. *Asma*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 385-97.

Torres.Duque CA, Dueñas E, Caballero A. Asma. En: Torres CA, Awad CE, Chaparro C, Maldonado D. *Neumología. Fundamentos de Medicina*. Sexta Edición. CIB: Medellín. 2007: 345-391.

Wenzel S. Severa asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.