

## ENCUESTA SOBRE CAMBIOS EN EL MANEJO Y TRATAMIENTO DEL ASMA BRONCHIAL

GUILLERMO A. RAIMONDI<sup>1</sup>, MARTIN SIVORI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI; <sup>2</sup>Unidad de Neumotisiología, Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires.

**Resumen** Se realizó una encuesta a 518 especialistas de enfermedades respiratorias de un listado de la totalidad del país. Esta se refería al manejo y al tratamiento del acceso agudo y especialmente al asma estable, en adultos y en niños mayores de 6 años. Se obtuvieron 198 respuestas (38.2% de los cuestionarios enviados). Se compararon los resultados con los obtenidos en una encuesta realizada en 1994. Las respuestas se evaluaron como 0 (nunca), 1 (algunas veces), 2 (a menudo), 3 (siempre). Con estos valores se calculó un puntaje medio. Respecto a 1994 se encontró una buena tendencia referente al enfoque diagnóstico con más utilización de la prueba de reversibilidad a los broncodilatadores ( $2.74 \pm 2.3$  vs  $2.30 \pm 1.05$ ) y la prueba terapéutica con corticoides ( $1.26 \pm 0.96$  vs  $0.98 \pm 0.84$ ) y menor utilización de las pruebas cutáneas ( $0.50 \pm 0.83$  vs  $0.88 \pm 1.08$ ). Referente al consejo de utilizar la sintomatología o el descenso del pico flujo espiratorio para reconocer el ataque del asma, ambos mejoraron significativamente ( $2.65 \pm 0.66$  vs  $2.29 \pm 0.90$  y  $1.93 \pm 1.05$  vs  $1.51 \pm 1.20$ , respectivamente). Criterios objetivos para evaluar el ataque de asma no siempre son utilizados por parte del médico y no mejoraron respecto a 1994 ( $2.14 \pm 1.04$  vs  $2.13 \pm 0.70$ ). Referente al tratamiento en agudo, este enfoque mejoró notablemente con la casi totalidad de los encuestados que recomiendan  $\beta_2$  agonistas inhalados tanto en adultos como en niños (primera opción de tratamiento 85.3 vs 57.5% y 81.0 vs 63.4%, respectivamente). En el tratamiento de mantenimiento, se observó una mayor utilización de corticoides inhalados, sobre todo en los niños ( $2.09 \pm 1.01$  vs  $1.61 \pm 1.00$ ), con dosis ahora correctas. Se observó menor utilización de  $\beta_2$  agonistas de acción corta en el tratamiento continuo,  $0.40 \pm 0.78$  vs  $1.23 \pm 1.10$  y  $0.21 \pm 0.58$  vs  $1.23 \pm 1.00$  en adultos y niños, respectivamente. A pesar de esta tendencia positiva en el manejo y tratamiento de asma bronquial no todo está de acuerdo con las pautas de calidad aceptadas o con los guías de manejo de la enfermedad.

**Palabras clave:** asma, tratamiento, diagnóstico, manejo

**Abstract** *Survey on changes in asthma treatment and management.* A total of 518 chest physicians selected at random from a national list participated in a survey on asthma management. This paper dealt with queries about diagnostic procedures, methods for recognizing life-threatening asthma attacks, patient education and treatment for acute asthma in adults and in children older than 6 years. A total of 198 replies were received (38.2% of questionnaires mailed). A mean score of frequency of use (from 0 = never to 3 = always) was used for assessing the responses. Results were compared with a similar survey performed in 1994, disclosing a satisfactory trend in diagnostic tests with the bronchodilator test and in oral steroid courses ( $2.74 \pm 2.3$  vs  $2.30 \pm 1.05$  and  $1.26 \pm 0.96$  vs  $0.98 \pm 0.84$ , respectively). Skin tests were less used ( $0.50 \pm 0.83$  vs  $0.88 \pm 1.08$ ). Results reporting how to assess the severity of asthma attacks, such as taking into account symptoms or drop in PEFr, were more frequent in the present study ( $2.65 \pm 0.66$  vs  $2.29 \pm 0.90$  and  $1.93 \pm 1.05$  vs  $1.51 \pm 1.20$ , respectively). PEFr or spirometry used by the physician for assessing severity of asthma attacks was not always performed and its comparison was no better than in 1994 ( $2.14 \pm 1.04$  vs  $2.13 \pm 0.70$ ). Data regarding patient information and education ranked equal or better than in the 1994 survey. For the treatment of acute severe episodes, almost all responders in the present study chose inhaled  $\beta_2$  agonists (IBA) for adults and children, thus improving with respect to the previous study (first option 85.3 vs 57.5% and 81.0 vs 63.4%, respectively). For maintenance therapy, a good trend was also observed with more responders who now chose inhaled steroid (IS) as a first choice formulation, specially in children ( $2.09 \pm 1.01$  vs  $1.61 \pm 1.00$ ). The average normal and maximal daily doses of IS for adults and children were higher than in 1994 and were now in agreement with recommended doses. The recommendation of short acting IBA for treating and preventing symptoms was noticeably less frequent in the present study either for adults or for children ( $0.40 \pm 0.78$  vs  $1.23 \pm 1.10$  and  $0.21 \pm 0.58$  vs  $1.23 \pm 1.00$ , respectively). Hyposensitization was less recommended than in 1994. Despite a tendency to improve treatment and management, considerable differences with asthma guidelines still remain.

**Key words:** asthma, treatment, diagnosis, management

La morbilidad del asma bronquial ha aumentado en las décadas del 70 y 80. Asimismo se han observado en algunos países aumentos transitorios de la mortalidad<sup>1, 2</sup>. Se han supuesto varias razones para esto, tales como la falta de controles objetivos de la obstrucción de la vía aérea durante el acceso agudo así como el retardo en iniciar terapéutica agresiva, particularmente corticoides. También se ha sugerido que la utilización de algunas drogas, así como un enfoque poco racional, sin tratar el componente inflamatorio, podría causar aumento de morbilidad y eventualmente mortalidad en el asma bronquial<sup>1, 2</sup>.

Desde hace más de diez años en distintos países se han desarrollado distintas guías de manejo y tratamiento del asma bronquial con el propósito de facilitar y guiar al médico sobre un correcto enfoque de esta enfermedad<sup>3-9</sup>. También se ha cuestionado si estas pautas de manejo se cumplen adecuadamente. A tal fin se han realizado distintas encuestas tendientes a averiguarlo. Los resultados de estos estudios han sido disímiles, en general poco alentadores, con cumplimiento sólo parcial de los lineamientos estipulados<sup>10-14</sup>. Uno de estos estudios fue la encuesta realizada a médicos especialistas en distintos países del mundo en 1992, el *International Questionnaire on Asthma Management* (IQAM)<sup>15</sup>. Con el mismo cuestionario realizamos en 1994 en nuestro país un estudio que nos permitió evaluar el manejo del asma bronquial que hacían nuestros especialistas y además compararlos con los de otros países. Los resultados de estos estudios mostraron ciertas deficiencias en la calidad de atención, con diferencias con los lineamientos sugeridos por las guías de trabajo contemporáneas<sup>16, 17</sup>. Por otro lado no está claro si la calidad de atención se ha modificado o mejorado. Con tal motivo repetimos en el año 2001 la misma encuesta a fin de orientarnos en ese aspecto.

## Material y métodos

El cuestionario consistió en 35 preguntas de las cuales 3 eran sobre datos personales de los encuestados, 4 sobre métodos diagnósticos, 17 sobre información y manejo (información y educación) del paciente y 11 sobre tratamiento agudo del acceso y especialmente sobre el tratamiento del asma estable. Las preguntas sobre tratamiento se referían tanto a adultos como a niños mayores de 6 años. Con respecto a la encuesta de 1994 solo difirieron 2 preguntas sobre tratamiento adaptándose a los nuevos fármacos. En la pregunta sobre tratamiento en agudo se agregaba la posibilidad de la asociación de  $\beta_2$  agonista y anticolinérgico inhalado. En la pregunta sobre tratamiento crónico se agregaban 3 medicamentos: los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada,  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada + corticoide inhalado y los inhibidores de leucotrienos.

El cuestionario fue enviado a un grupo de 518 especialistas de enfermedades respiratorias, seleccionados en forma aleatoria del total del listado de integrantes de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (1121). El cuestionario se remitió por correo en junio de 2001. En una carta adjunta se solicitaba al médico efectuar sus respuestas "en promedio", es

decir teniendo en cuenta la "actitud en promedio" que se toma frente a un "paciente asmático promedio".

Referente al encuestado, se le preguntaba si era especialista en a) Neumonología, b) Medicina Interna, c) Alergia. Con posibilidad de señalar una o más especialidades. Asimismo se interrogaba acerca de su antigüedad en la especialidad y el porcentaje de pacientes que veía en los diferentes grupos de edad (6 a 16, 17 a 44, 45 a 65 y más de 65 años).

Las principales preguntas fueron las siguientes:

1 - Para diagnosticar un caso de asma, indique la frecuencia con que utiliza las siguientes pruebas: (contestar 0, 1, 2 o 3). a) Pruebas cutáneas; b) IgE específica (RAST); c) Recuento de eosinófilos en sangre; d) Prueba de reversibilidad (respuesta inmediata a broncodilatadores evaluada con una prueba espirométrica); e) Prueba de broncoprovocación inespecífica (histamina, metacolina); f) Prueba terapéutica con esteroides.

2 - ¿Con qué frecuencia aconseja a sus pacientes usar los siguientes criterios para reconocer ataques severos de asma? (contestar 0, 1, 2 o 3). a) Síntomas; b) Falta de respuesta a broncodilatadores inhalados; c) Descenso del flujo espiratorio pico (*peak expiratory flow rate*, PEFR)

3 - ¿Con qué frecuencia pide a sus pacientes asmáticos que realicen registros diarios del PEFR? (contestar 0, 1, 2 o 3)

4 - Cuando Ud. está evaluando la severidad de un ataque de asma ¿Con qué frecuencia usa un medidor de flujo espiratorio pico o pide su uso? (contestar 0, 1, 2 o 3)

5 - ¿Con qué frecuencia Ud. u otra persona comprueba que un inhalador (aerosol presurizado) o inhalador de polvo seco es usado correctamente? (contestar 0, 1, 2 o 3)

6 - Durante la primera visita de un nuevo paciente ¿Con qué frecuencia pasa más de 15 minutos educándole sobre su enfermedad? (contestar 0, 1, 2 o 3)

7 - ¿Con qué frecuencia se asegura que sus pacientes asmáticos conozcan la diferencia entre tratamiento sintomático (broncodilatador) y tratamiento antiinflamatorio? (contestar 0, 1, 2 o 3)

8 - ¿Con qué frecuencia comunica a sus pacientes su valoración sobre la severidad de su asma? (contestar 0, 1, 2 o 3)

9 - ¿Con qué frecuencia da a sus pacientes asmáticos un plan escrito para actuar en caso de ataques severos de asma? (contestar 0, 1, 2 o 3)

10 - ¿Con qué frecuencia es capaz de convencer a sus pacientes que tomen tanta medicación como fuera necesaria para evitar todos sus síntomas de asma? (contestar 0, 1, 2 o 3)

11 - En el asma agudo, entre un listado de los siguientes medicamentos ¿Cuál considera que es la secuencia correcta de tratamiento? (indicando el orden, primera elección = 1, cuarta elección = 4):

Adrenalina parenteral; Aminofilina parenteral; Anticolinérgico inhalado o nebulizado; Asociación  $\beta_2$  agonista y anticolinérgico inhalado;  $\beta_2$  agonista inhalado o nebulizado;  $\beta_2$  agonista parenteral; Ésteroide parenteral; Otros (nómbrelos).

12 - En un listado de 11 fármacos o asociaciones de fármacos ¿con qué frecuencia los utiliza como elección en la terapia de mantenimiento? (contestar 0, 1, 2 o 3):

Anticolinérgico inhalado; Asociación de  $\beta_2$  agonista y anticolinérgico inhalado;  $\beta_2$  agonista de acción prolongada y esteroide inhalado;  $\beta_2$  agonista inhalado de acción corta;  $\beta_2$  agonista inhalado de acción prolongada;  $\beta_2$  agonista oral; Cromoglicato o nedocromil inhalado; Esteroide inhalado (dosis altas o bajas); Inhibidores de leucotrienos; Ketotifeno oral; Teofilina oral.

13 - Cuando Ud. receta un  $\beta_2$  agonista inhalado indique con qué frecuencia recomienda su uso (contestar 0, 1, 2 o 3):

a) Para tratar síntomas cada vez que ocurran; b) Para prevenir síntomas (Por ej. antes de la exposición a un factor desencadenante conocido); c) Como tratamiento preventivo continuo (incluso en ausencia de síntomas).

14 - Si los usa ¿Cuáles son las dosis normal y máxima que Ud. recomienda de esteroides inhalados en aerosol? (dosis en microgramos/día)

15 - ¿Con qué frecuencia realiza terapia de hiposensibilización en el asma alérgico? (contestar 0, 1, 2 o 3)

Todas las preguntas de frecuencia de uso se pidió contestarlas como 0, 1, 2 o 3 de acuerdo a:

0 = nunca (casi)	< 10%
1 = algunas veces	10-50%
2 = a menudo	50-90%
3 = siempre (casi)	> 90%

Con la frecuencia de uso (nunca, algunas veces, a menudo, siempre) tabuladas respectivamente 0, 1, 2 o 3 se calculó un puntaje medio (Tabla 1). Si el puntaje fuera 0 significaría que la totalidad de los encuestados contestaron nunca; en el otro extremo, si fuera 3 la totalidad contestó siempre.

Se realizaron comparaciones de los resultados del trabajo respecto a los resultados de la encuesta del año 1994<sup>16,17</sup>. Para la comparación de variables continuas se utilizó el test t para muestras independientes. Para la comparación de frecuencias se utilizó el test de suma de rangos de Mann-Whitney, para proporciones tablas de contingencia y chi cuadrado. Se aceptó como significativa  $p < 0.05$ .

TABLA 1

---


$$\text{Puntaje medio} = \frac{[N0 \times 0] + [N1 \times 1] + [N2 \times 2] + [N3 \times 3]}{NT}$$


---

N0 = N° de respuestas "nunca"  
 N1 = N° de respuestas "algunas veces"  
 N2 = N° de respuestas "a menudo"  
 N3 = N° de repuestas "siempre"  
 NT = N° de respuestas totales

---

## Resultados

Se obtuvieron 198 respuestas (38.2% de los cuestionarios enviados). Los encuestados se definían especialistas en Neumonología (71%), Neumonología + Medicina Interna (16%), Neumonología + Alergia (4%), Alergia (1%), Medicina Interna (8%) y Medicina Interna + Alergia (1%). Es decir, el 91% se declaraba especialista en Neumonología, el 6% especialistas en Alergia. El promedio de ejercicio de la especialidad de los encuestados fue de  $16.0 \pm 9.5$  (DE) años. El porcentaje de pacientes visto en las distintas edades fue en promedio 20.7% de 6 a 16 años, 37.8% de 17 a 44 años, 27.4% de 45 a 65 años y 14.1% de más de 65 años. Estos datos no difirieron significativamente de los de la encuesta de 1994.

Con respecto a la utilización de distintas pruebas para el diagnóstico de asma bronquial, el orden de utilización de las mismas fue, primero la prueba de reversibilidad a broncodilatadores seguido de eosinofilia en sangre periférica, prueba terapéutica con esteroides, IgE específica (RAST), prueba de broncoprovocación no espe-

cífica y pruebas cutáneas. Los valores hallados y la comparación con el estudio de 1994 pueden observarse en la Tabla 2 y Fig. 1.

Con referencia a los criterios que aconsejan utilizar para reconocer ataques severos de asma, el más utilizado fue sintomatología seguido por falta de respuesta a broncodilatadores inhalados y por descenso del PEFR. Se encontró una baja recomendación a los pacientes de realizar registros diarios de PEFR así como de utilización de PEFR o espirometría por parte del médico para evaluar la severidad de un ataque de asma. Los valores hallados y los comparativos con el trabajo del año 1994 se observan en la Tabla 3 y la Fig. 2.

Respecto a distintos ítems sobre información y entrenamiento al paciente acerca de su enfermedad, todas calificaron bien, algunas significativamente mejor que en el estudio anterior. Tal fue el caso de la comprobación del correcto uso del inhalador, el conocimiento de la diferencia entre tratamiento sintomático y broncodilatador y la realización de un plan por escrito en caso de ataque severo de asma. No hubo cambios significativos entre ambos estudios en las preguntas referentes a si dedicaba en la primera visita más de quince minutos educándole acerca de su enfermedad, en la comunicación sobre la severidad de su enfermedad o con qué frecuencia era capaz de convencer a los pacientes de tomar tanta medicación cuanto fuera necesaria para evitar todos los síntomas. Los valores de las respuestas medias ponderadas del estudio actual y la comparación con el estudio anterior se pueden observar en la Tabla 4.

Respecto a tratamiento de asma agudo, aproximadamente el 85% de los encuestados optaron en primer lugar por los  $\beta_2$  agonistas inhalados (sean solos o asociados a anticolinérgicos) y alrededor del 9% por corticoides por vía parenteral, tanto en adultos como en niños. Menos del 5% de los encuestados eligieron como primera opción aminofilina parenteral o adrenalina parenteral. Estas opciones cambiaron significativamente respecto a la encuesta de 1994. (Tabla 5 y Fig. 3).

Con respecto a la frecuencia de utilización de distintos fármacos como elección en la terapia de mantenimiento, para adultos, fue primero el corticoide inhalado seguido por los  $\beta_2$  agonistas inhalados de acción prolongada + esteroide inhalado y  $\beta_2$  agonista inhalado de acción prolongada. En el caso de los niños, primero corticoides inhalados seguido de los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada + esteroide inhalado y luego  $\beta_2$  agonista de acción corta y los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada. Respecto a la encuesta del año 1994, en adultos la utilización del esteroide inhalado aumentó ligeramente disminuyendo notablemente la utilización de  $\beta_2$  agonista inhalado de acción corta y la teofilina por vía oral. En los niños aumentó notablemente la utilización de esteroides inhalados disminuyendo notablemente los  $\beta_2$

agonistas orales, cromoglicato, ketotifeno y teofilina oral. (Tabla 6 y Figs. 4 y 5).

Referente a los  $\beta_2$  agonistas inhalados, la indicación con que con más frecuencia se recomendaba su uso era para tratar síntomas, en segundo lugar para prevenirlos y luego escasamente, como tratamiento continuo, tanto en adultos como en niños. Las indicaciones para tratar

y prevenir síntomas aumentaron notablemente respecto la encuesta del 1994, tanto en adultos como en niños. Asimismo se observó una notable disminución de la indicación de uso como preventivo continuo. (Tabla 7 y Figs. 6 y 7)

Con referencia a los esteroides inhalados los promedios de dosis en microgramos/día, normal y máxima, fue-

TABLA 2.- Pruebas para el diagnóstico del asma bronquial

	Estudio actual	Estudio año 1994	p
Prueba de reversibilidad a los broncodilatadores	2.74 ± 0.63	2.30 ± 1.05	<0.001
Eosinofilia en sangre	1.55 ± 1.13	1.80 ± 1.09	NS
Prueba terapéutica con esteroides	1.26 ± 0.96	0.98 ± 0.84	<0.02
IgE específica (RAST)	1.13 ± 1.02	1.35 ± 1.04	NS
Pruebas de broncoprovocación inespecífica	0.56 ± 0.75	0.30 ± 0.50	<0.02
Pruebas cutáneas	0.50 ± 0.83	0.88 ± 1.08	<0.001

Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre) ± DE.

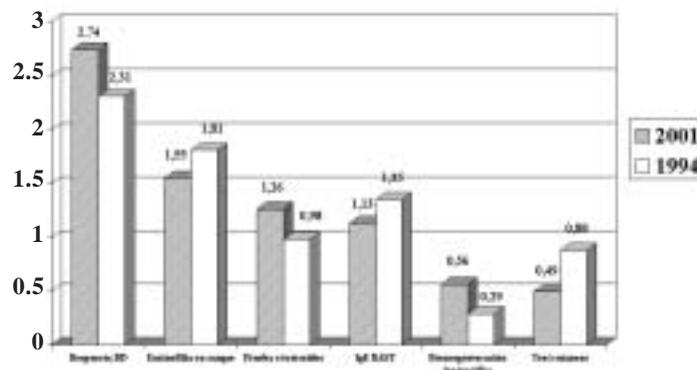


Fig. 1.- Utilización de las distintas pruebas para el diagnóstico del asma bronquial. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 2.

TABLA 3.- Reconocimiento de la severidad del ataque de asma

	Estudio actual	Estudio año 1994	p
Según sintomatología	2.65 ± 0.66	2.29 ± 0.90	<0.001
Utilización por el médico del PEFR durante el ataque agudo	2.14 ± 1.04	2.13 ± 0.70	NS
Descenso del PEFR	1.93 ± 1.05	1.51 ± 1.20	<0.003
Falta de respuesta a broncodilatadores	1.92 ± 1.22	1.91 ± 1.20	NS
Registros diarios de PEFR	1.35 ± 0.70	1.17 ± 0.90	NS

Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre) ± DE

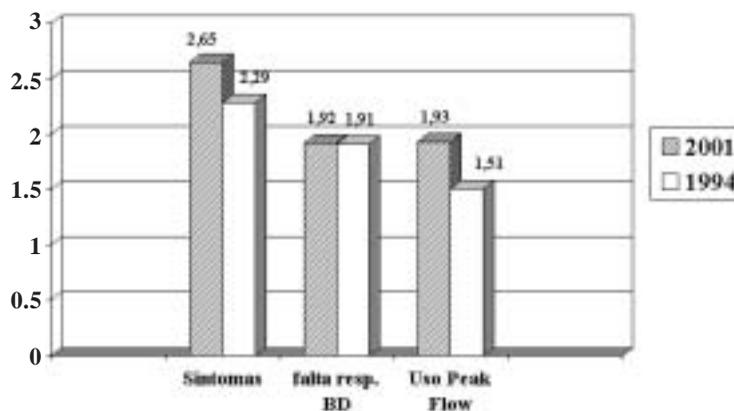


Fig. 2.- Criterios aconsejados a los pacientes para reconocer un ataque severo de asma. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 3.

TABLA 4.- Información y manejo del asma bronquial

	Estudio actual	Estudio año 1994	p
Conocimiento de diferencia entre tratamiento sintomático y desinflamatorio	2.87 ± 0.36	2.54 ± 0.80	p<0.001
Comunicación sobre la severidad de su enfermedad	2.73 ± 0.46	2.68 ± 0.60	NS
Comprobación del correcto uso del inhalador	2.63 ± 0.60	2.12 ± 0.70	p<0.001
Dedicación más de 15 minutos a explicación de su enfermedad	2.60 ± 0.66	2.62 ± 0.70	NS
Tomar toda la medicación que sea necesaria	2.29 ± 0.76	2.15 ± 0.80	NS
Plan de acción por escrito en caso de ataque severo	2.17 ± 0.95	1.93 ± 1.03	p<0.05

Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre) ± DE

TABLA 5.- Tratamiento del asma agudo  
Medicamento elegido como primera opción

	Adultos			Niños		
	Actual	1994	p	Actual	1994	p
β <sub>2</sub> agonista inhalado	69.3	57.5	<0.03	68.3	63.4	NS
β <sub>2</sub> agonista inhalado + anticolinérgico	16.0	—	—	12.7	—	—
Esteroides parenteral	9.3	26.3	<0.001	11.1	22.5	<0.001
Adrenalina parenteral	4.0	6.0	NS	3.2	8.5	NS
Aminofilina parenteral	1.3	8.8	<0.001	1.6	5.6	<0.001

Porcentaje de encuestados que optaron por dicho medicamento como primera opción.

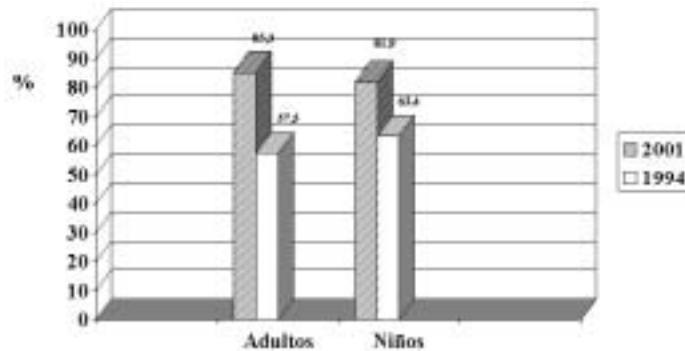


Fig. 3.— Porcentaje de encuestados que eligen  $\beta_2$  agonistas (solos + asociados a anticolinérgicos) como primera opción de tratamiento en el ataque agudo. Comparación entre niños vs. adultos NS tanto en 1994 como 2001. Comparación entre 2001 vs. 1994 en adultos y en niños,  $p < 0.001$  y  $p < 0.01$  respectivamente.

TABLA 6.— Tratamiento de mantenimiento  
Frecuencia de utilización de distintos fármacos

	Actual	Adultos 1994	p	Actual	Niños 1994	p
Esteroides						
inhalado (est. inh.)	2.29 ± 1.06	2.26 ± 0.90	NS	2.09 ± 1.01	1.61 ± 1.00	<0.002
$\beta_2$ agonista						
AP + est. inh.	2.12 ± 0.95	—	—	1.33 ± 1.21	—	—
$\beta_2$ agonista						
inh. AP	1.38 ± 1.05	—	—	0.74 ± 0.94	—	—
$\beta_2$ agonista						
inh. AC	1.23 ± 1.12	2.16 ± 1.00	<0.002	1.07 ± 1.15	1.56 ± 1.20	<0.001
$\beta_2$ agonista						
+ anticol. Inh.	0.92 ± 0.91	0.93 ± 1.00	NS	0.42 ± 0.76	0.37 ± 0.80	NS
Inhibidores de						
leucotrienos	0.70 ± 0.81	—	—	0.67 ± 0.82	—	—
Teofilina v.o.	0.41 ± 0.66	1.41 ± 1.10	<0.001	0.11 ± 0.39	1.07 ± 1.00	<0.001
Anticolinérgico inh.	0.37 ± 0.64	0.74 ± 0.80	<0.001	0.14 ± 0.52	0.26 ± 0.70	NS
Cromoglicato o						
Nedocromil inh.	0.18 ± 0.53	0.84 ± 1.00	<0.001	0.59 ± 0.89	1.43 ± 1.20	<0.001
$\beta_2$ agonistas v.o.	0.06 ± 0.31	0.48 ± 0.80	<0.001	0.02 ± 0.10	0.63 ± 0.70	<0.001
Ketotifeno v.o.	0.03 ± 0.17	0.42 ± 0.80	<0.001	0.27 ± 0.62	1.12 ± 1.20	<0.001

Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre) ± DE

ron 616 y 1587 para adultos y 314 y 875 para niños, respectivamente. Estos valores aumentaron significativamente ( $p < 0.01$ ) respecto el estudio anterior, 297 y 1176 para adultos y 254 y 618 para niños, respectivamente. La frecuencia de utilización de terapia de hiposensibilización

en asma alérgico fue, como puntaje medio (desde 0 nunca hasta 3 siempre), 0.46 para adultos y 0.70 para niños. Estos valores difirieron significativamente ( $p < 0.01$ ) de los de la encuesta de 1994, 0.96 y 1.13 para adultos y niños, respectivamente.

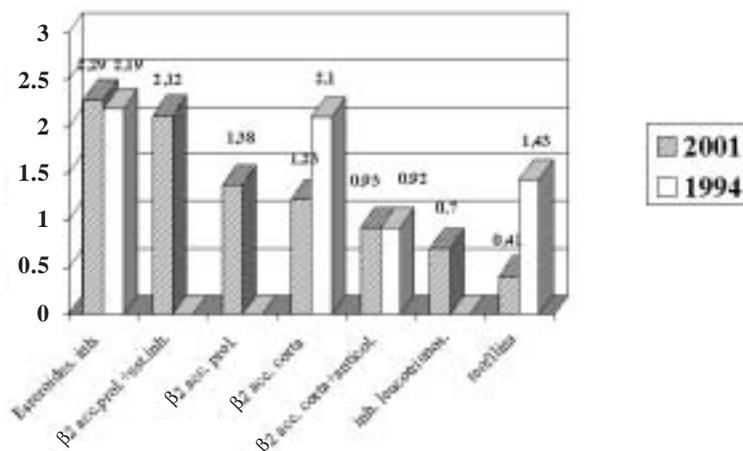


Fig. 4.- Distintas opciones de tratamiento de mantenimiento en el adulto. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 6.

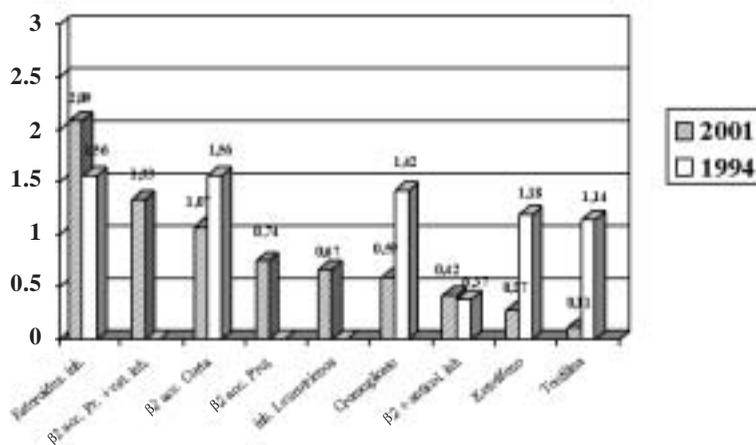


Fig. 5.- Distintas opciones de tratamiento de mantenimiento en el niño. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 6.

Tabla 7.- Indicación de beta agonistas inhalados

	Actual	Adultos 1994	p	Actual	Niños 1994	p
Tratar síntomas cada vez que ocurran	2.50 ± 0.94	1.96 ± 1.00	<0.001	2.30 ± 1.17	2.30 ± 1.00	NS
Prevenir síntomas	2.15 ± 1.09	1.57 ± 0.90	<0.001	1.89 ± 1.20	1.94 ± 0.90	NS
Tratamiento continuo	0.40 ± 0.78	1.23 ± 1.10	<0.001	0.21 ± 0.58	1.23 ± 1.00	<0.001

Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre) ± DE

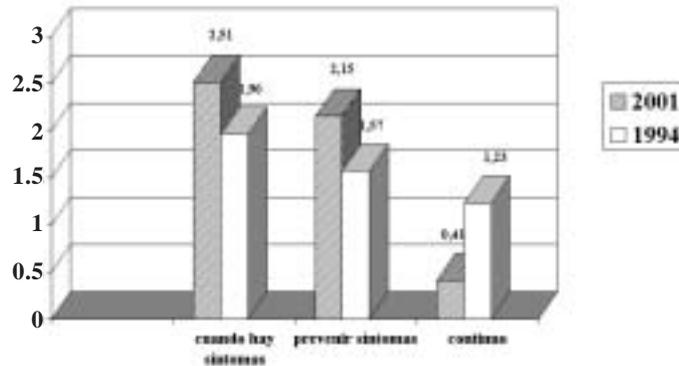


Fig. 6.- Recomendación de utilización de  $\beta_2$  agonistas inhalados en adultos. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 7.

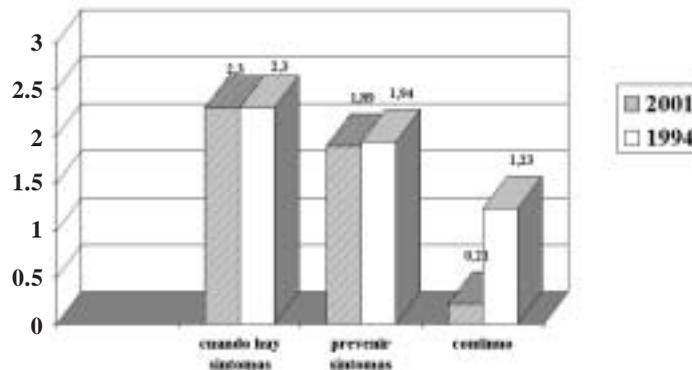


Fig. 7.- Recomendación de utilización de  $\beta_2$  agonistas inhalados en niños. Resultados expresados como puntaje medio (0 = nunca, 3 = siempre). Para significación ver texto y Tabla 7.

## Discusión

Este trabajo pretendió estudiar la tendencia de nuestros especialistas en el manejo del asma bronquial. La importancia del mismo radica en el hecho que si bien existen en la literatura muchos trabajos que evalúan el manejo y tratamiento del asma bronquial que éstos realizan, no hay trabajos que muestren cómo se modifica este enfoque a lo largo del tiempo. Sin embargo, debemos citar varias limitaciones del trabajo. Primero, como suele ocurrir en este tipo de encuesta, obtuvimos un bajo grado de respuestas (38.2%). Esto limita la validez del estudio y permite cuestionar si los datos obtenidos son representativos de la opinión de la totalidad de especialistas del país. No obstante, aunque con esta limitación, el poder analizar las respuestas de casi 200 de ellos sobre un total de alrededor de los 1100 enrolados en la sociedad de la especialidad bien caracterizada lo consideramos de importancia. El otro punto cuestionable es si en ambas encuestas las poblaciones estudiadas eran similares. En la

encuesta de 1994, al no existir en ese entonces en nuestro medio una única Sociedad o Institución que agrupara a todos los especialistas en Neumonología, el listado de los mismos fue suministrado por la industria farmacéutica a través de múltiples informaciones. En el caso de la encuesta del 2001 se utilizó el listado de integrantes de la Sociedad Argentina de Medicina Respiratoria, que en ese entonces ya reunía la casi totalidad de especialistas del país. Si bien no fue realizada la comparación entre los dos listados es muy probable que la superposición de los mismos haya sido muy importante. Asimismo, la edad de ambas poblaciones, así como las especialidades declaradas o el tipo de pacientes que manifestaban tratar no difirieron significativamente. Estas razones nos permiten suponer la similitud de ambos grupos.

Con respecto al diagnóstico de asma bronquial, este es eminentemente clínico, con aparición de sintomatología y modificaciones espontáneas o frente a terapéutica broncodilatadora o antiinflamatoria bronquial, de aparición o exacerbación frente a distintos estímulos tales

como irritantes inespecíficos, alérgenos, actividad física, aumento de sintomatología por la noche o la mañana, etc. Sin embargo hay autores que afirman que la impresión clínica del asma debe ser corroborada objetivamente demostrando la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea<sup>2</sup>. Asimismo el NAEPP claramente afirma la necesidad de objetivar la obstrucción de la vía aérea y su variabilidad<sup>6</sup>. En ese sentido la utilización de la prueba de reversibilidad a broncodilatadores, como método diagnóstico, mejoró significativamente respecto a la encuesta anterior, con casi la totalidad de los encuestados que declaraban utilizarla siempre. También aumentó en la encuesta actual la utilización de la prueba terapéutica con esteroides, que si bien sólo uno de los consensos la sugiere para aquellos pacientes en que la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea no puede ser demostrada de otra manera<sup>7</sup>, puede ser útil para diferenciar pacientes con EPOC de pacientes con asma bronquial o con fines prácticos en cuanto a reversibilidad y utilidad terapéutica<sup>18</sup>. También hubo cambios significativos, en este caso disminución, en la utilización declarada de las pruebas cutáneas. Hay que tener en cuenta que en general los consensos no ponen énfasis en su utilidad para el diagnóstico del asma bronquial<sup>13, 7</sup>. Sólo el último consenso expresa que la realización de las pruebas cutáneas están específicamente recomendadas en los pacientes con asma persistente expuestos a alérgenos domiciliarios perennes<sup>9</sup>. Estas modificaciones del enfoque diagnóstico en la encuesta actual se pueden interpretar como positivas en la calidad de atención al paciente. Por otro lado no cambió significativamente el control de la eosinofilia en sangre periférica o el dosaje de IgE específica como métodos para diagnosticar el asma en ambos estudios. Estas técnicas eran ya bastante usadas en la encuesta de 1994 y de dudosa utilidad o necesidad para el diagnóstico del asma bronquial<sup>2, 3, 5, 8</sup>. Las pruebas de broncoprovocación inespecíficas, si bien poco utilizadas, aumentaron significativamente en la última encuesta, tal vez por ser ahora técnicas más conocidas por nuestros especialistas. Asimismo, esta baja utilización está de acuerdo con el hecho de estar sólo recomendadas para el diagnóstico de asma bronquial con espirometría normal<sup>3, 19</sup>.

Cuando se preguntaba con qué frecuencia aconsejaban a sus pacientes reconocer la gravedad de los ataques de asma, ya fuera por los síntomas, falta de respuesta a los broncodilatadores inhalados o por el descenso del PEFr, todas las respuestas deberían haber sido "siempre", es decir la respuesta media ponderada 3. La que obtuvo un puntaje mejor fue "por sintomatología" (2.65) con una mejora significativa respecto a la encuesta anterior. La falta de respuesta a BD quedó calificada igual que en la encuesta anterior, con un puntaje intermedio. El reconocimiento de la gravedad de un ataque de asma mediante el descenso del PEFr, aunque mejoró la califica-

ción significativamente respecto a la encuesta anterior, aún está en valores bajos. Esta falta de registros objetivos de la obstrucción de la vía aérea, no sólo recomendados por diversas publicaciones y guías de trabajo, para el reconocimiento de la gravedad del ataque agudo o el seguimiento con registros diarios en aquellos pacientes con asma moderada a graves, tanto por parte del paciente como por parte del médico en su consultorio, fueron recomendaciones de valores intermedios y sin aumento respecto de la encuesta anterior (Tabla 3). Hay que tener en cuenta que tanto las guías de trabajo como las distintas publicaciones ponen énfasis en la necesidad de realizar determinaciones objetivas de la obstrucción de la vía aérea, ya sea mediante espirometría o PEFr<sup>2, 9</sup> sobre todo teniendo en cuenta que la gravedad del ataque de asma es a menudo subestimado por el paciente, sus familiares o los mismos médicos<sup>20</sup>, o que hay un subgrupo de pacientes que eventualmente no perciben la obstrucción de la vía aérea hasta que la misma es muy importante<sup>21</sup>. Asimismo hay que tener en cuenta que en ocasiones las sibilancias no correlacionan con la obstrucción de la vía aérea<sup>22</sup>.

Respecto a algunas preguntas sobre información y manejo del asma bronquial (Tabla 4) el puntaje de la mayoría de las respuestas fue notablemente alto y en algunas de ellas aún más alto que en la encuesta anterior. Sospechamos que en algunas de estas preguntas los especialistas estén contestando lo que deberían hacer, pero no necesariamente lo que hacen. Por ejemplo, y tal como en la encuesta del 1994, la casi totalidad de los encuestados contestaron que dedican más de 15 minutos en la primera consulta para explicarle al paciente acerca de su enfermedad, cuando sabemos que la duración de la consulta hospitalaria o de pacientes de obra social, raramente alcanza ese tiempo. De la misma manera, las respuestas sobre el conocimiento de la diferencia entre tratamiento sintomático y antiinflamatorio (cuyos valores aumentaron en esta última encuesta) como sobre la indicación al paciente de la gravedad de su enfermedad o de que tome toda la medicación (estas dos últimas con valores similares a la encuesta anterior) son llamativamente altas. La comprobación del correcto uso del inhalador o la preparación de un plan escrito para actuar en caso de un ataque severo de asma, fueron más altas. Hay que hacer notar que suele haber una diferencia notable en otros estudios en lo que manifiestan los pacientes. En el estudio de Hartert<sup>12</sup> que evalúa las respuestas de 101 pacientes internados por accesos de asma agudo importantes los mismos contestan que sólo 24 (23.8%) fueron instruidos en cómo hacer correctamente la inhalación y sólo a 28 (27.7%) se les había proporcionado un plan de acción para seguir en caso de empeoramiento de su asma. Trabajos como este demuestran que algunas de las respuestas de los especialistas probablemente indiquen lo que deberían hacer pero

no necesariamente lo que hacen. En un estudio similar al anterior repetido en nuestro medio<sup>23</sup>, sobre 98 pacientes encontramos que si bien el 75% de los pacientes afirmaban que habían sido instruidos, sobre como realizar la inhalación del aerosol, sólo el 11% seguía todos los pasos de la inhalación correctamente; porcentaje, por otro lado, igual al de Hartert y col<sup>12</sup>. Asimismo, al 42% se le había recomendado un plan de acción en caso de ataque grave de asma<sup>23</sup>.

Respecto al tratamiento del asma agudo, la primera opción de tratamiento elegida por los encuestados fue correcta y similar a la encuesta anterior:  $\beta_2$  agonistas inhalados seguida de esteroide parenteral, tanto en los adultos como en los niños. Esto está de acuerdo con lo que recomiendan los últimos consensos de utilizar  $\beta_2$  agonistas inhalados, de acción rápida en todos los pacientes<sup>3-9</sup>. Asimismo afirman que los corticoides sistémicos están recomendados para la mayoría de ellos<sup>9, 24</sup>. Respecto de la encuesta anterior, la utilización de los  $\beta_2$  agonistas aumentó y la de los esteroides, como primera opción de tratamiento en el asma agudo, disminuyó significativamente. En la encuesta de 1994 sólo alrededor del 60% de los encuestados optaba como primera opción de tratamiento por los  $\beta_2$  agonistas inhalados. Esta opción aumenta a aproximadamente al 70% en la encuesta actual. Si además le sumamos la opción elegida de  $\beta_2$  agonistas inhalados + anticolinérgico, la opción de  $\beta_2$  agonistas inhalados llega a cerca del 85% y 80% en los adultos y los niños, respectivamente. Esta asociación de fármacos está de acuerdo con las recomendaciones del último consenso referente al tratamiento de la exacerbación del asma, en que se afirma que los anticolinérgicos pueden combinarse con la inhalación de  $\beta_2$  agonistas, teniendo en cuenta que eventualmente pueden producir broncodilatación adicional en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea<sup>8, 25, 26</sup>. Por otro lado, tanto en los adultos como en los niños, se encontró en esta última encuesta una disminución notable de la utilización de la aminofilina parenteral. Esto coincide con las recomendaciones del último consenso<sup>8</sup>, en el sentido que la teofilina no está recomendada teniendo en cuenta que no ofrece beneficio adicional a una óptima terapia con  $\beta_2$  agonistas y puede aumentar los efectos colaterales<sup>8, 27, 28</sup>.

Con respecto al tratamiento de mantenimiento en adultos, el medicamento con mejor puntaje fue el esteroide inhalado, en valores similares a los de la encuesta anterior. Asimismo, se observó una disminución notable de la utilización de  $\beta_2$  agonistas inhalados de acción corta y de teofilina anhidra respecto al estudio anterior. Esto está de acuerdo con las recomendaciones de las guías de tratamiento contemporáneas<sup>8</sup> y al hecho que el uso continuo de  $\beta_2$  agonistas puede ocasionar aumento de la hiperreactividad bronquial y mal manejo del broncoespasmo, y por la probable asociación de aumen-

to de mortalidad con su aumento de uso<sup>8, 29-32</sup>. Es de hacer notar la aparición de la opción  $\beta_2$  agonista de acción prolongada + el esteroide inhalado, no disponible en la encuesta de 1994 y prácticamente tan utilizado como el esteroide inhalado. En las guías actuales, en el caso de asma persistente moderada, se recomienda agregar al corticoide inhalado en dosis media  $\beta_2$  agonista de acción prolongada<sup>8</sup>. Esto mejora el control de los síntomas y el broncoespasmo nocturno<sup>33, 34</sup>. Esta mejoría de los síntomas se ha demostrado en pacientes inhalando  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada y dosis media de corticoides comparados con el doble de dosis de corticoide inhalado, lo que permite eventualmente mantener al mínimo la dosis corticoidea<sup>34</sup>.

En el tratamiento de mantenimiento en niños se encontraron modificaciones notables. Tal vez lo más importante fue el aumento significativo de la utilización de corticoides inhalados y la disminución notable del uso de cromoglicato o nedocromil. Esto coincide, por un lado, con el mayor efecto terapéutico del corticoide inhalado y con el haberse demostrado relativa seguridad en los efectos colaterales tales como acción sobre el crecimiento, con pocas o nulas diferencias en períodos prolongados o con la estatura final alcanzada a edad adulta<sup>35, 36</sup>. Por otro lado, hay estudios que han demostrado que el cromoglicato no tiene efecto beneficioso en el tratamiento de mantenimiento en el asma del niño y que el nedocromil es significativamente menos efectivo que los corticoides inhalados<sup>34, 37</sup>. Tal como lo observado en los adultos, también se encontró una disminución significativa en la utilización de  $\beta_2$  agonistas de acción corta. Asimismo, tres fármacos administrados por vía oral, teofilina, beta agonistas y ketotifeno, prácticamente dejaron de utilizarse. De estos últimos fármacos, solo la teofilina está nombrada como posibilidad de segunda o tercera línea de tratamiento en el asma persistente leve o persistente moderada en las actuales guías de tratamiento<sup>8</sup>.

Las dosis de corticoides inhalados, tanto para adultos como para niños, aumentaron significativamente. En la encuesta de 1994 estaban notablemente por debajo de lo recomendado. Esto podía explicarse por el hecho que en esa época no estaban disponibles en nuestro medio los corticoides inhalados de más potencia. Las dosis declaradas por nuestros especialistas en el estudio actual corresponden a las dosis intermedias de corticoides recomendadas por las guías para el tratamiento de pacientes con asma persistente moderada<sup>8</sup>.

También se notó una disminución significativa en la utilización de terapia de hiposensibilización, tanto para adultos como para niños. Esto coincide con las recomendaciones de las guías de trabajo que afirman que la inmunoterapia puede ser considerada para pacientes asmáticos cuando hay una evidencia clara de la relación entre síntomas y exposición a un alérgeno al cual el pa-

ciente es sensible y es imposible de evitar, cuando esto se asocia a síntomas que ocurren todo el año o durante la mayor parte del año y cuando además hay dificultad en controlar los síntomas con tratamiento farmacológico, sea porqué la medicación es inefectiva, porque se requieren múltiples medicaciones o porque el paciente no acepta realizarla<sup>8</sup>. Es de hacer notar que la proporción de pacientes que cumplen con estas condiciones debe ser extremadamente baja.

En resumen, hemos encontrado una buena tendencia respecto de la encuesta anterior referente al enfoque diagnóstico, con más utilización de la prueba de reversibilidad a los broncodilatadores y prueba terapéutica con corticoides y menor utilización de las pruebas cutáneas. Referente al consejo de utilizar la sintomatología o el descenso del PEFr para reconocer el ataque de asma, ambos mejoraron significativamente. Sin embargo, no siempre son utilizados por parte del paciente y del médico criterios objetivos en la evaluación del ataque de asma. Son muy buenos, aunque tal vez no del todo creíbles, los datos proporcionados sobre información y capacitación al paciente. Referente al tratamiento en casos agudos, este enfoque mejoró notablemente con la casi totalidad de los encuestados que ahora recomiendan  $\beta_2$  agonistas inhalados tanto en adultos como en niños. En el tratamiento de mantenimiento, se observó también una buena tendencia con mayor utilización de corticoides inhalados, sobre todo en los niños, con dosis ahora correctas. Asimismo se observó una notable menor utilización de  $\beta_2$  agonistas de acción corta en tratamiento continuo. A pesar de esta tendencia positiva en el manejo y tratamiento de asma bronquial, no todo está de acuerdo con las pautas de calidad aceptadas o con los guías contemporáneas de manejo de la enfermedad. Es necesario avanzar en la capacitación y educación continua de nuestros especialistas. Ya está probado que la sola formulación de guías y consensos no es suficiente. Estas sólo cambian algo la actitud y el conocimiento pero difícilmente cambian las pautas de manejo<sup>38</sup>.

**Agradecimientos:** El autor agradece al Prof. Paul Vermeire, miembro del Comité del *International Questionnaire on Asthma Management*, por facilitar el material y por su colaboración para realizar esta encuesta. Asimismo se agradece el apoyo técnico y económico a Boehringer Ingelheim S.A.

El cuestionario completo está a disposición de los interesados solicitándolo al autor.

## Bibliografía

1. Jackson R, Sears MR, Beaglehole RB, Rea HH. International trends of asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94: 914-8.
2. McFadden ER, Jr., Gilbert IA. Asthma. *New Engl J Med* 1992; 327: 1928-37.
3. Executive summary: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication No 91-3042A, June 1991.
4. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication N° 92-3091, June 1992.
5. Roncoroni AJ, Abbate E, Figueroa Casas JC, Gene R, Martelli N, Quadrelli S, Raimondi AC, Raimondi GA. Normas establecidas por consenso para el tratamiento del asma bronquial y sus exacerbaciones. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 249-59.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, January 1995; Publication N° 95-3659.
7. The British Guidelines on Asthma Management. 1995 Review and Position Statement. *Thorax* 1997; 52 (Suppl): S1.
8. Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication No.97-4051, July 1997.
9. Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002 (EPR-Update 2002) *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S141-S219.
10. Legorreta AP, Christian-Herman J, O'Connor RD, et al. Compliance with national asthma management guidelines and speciality care. *Arch Intern Med* 1998; 457-64.
11. Gibson PG, Talbot PI, Hancock J, et al. A prospective audit of asthma management following asthma emergency asthma treatment at a teaching hospital. *Med J Aust* 1993; 158: 775-8.
12. Hartert TV, Windom HH, Peebles RS, et al. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996; 100: 386-94.
13. McD Taylor D, Auble TE, Calhoun WJ, et al. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with international consensus guidelines. *Chest* 1999; 116: 1638-45.
14. Anis AH, Lynd LD, Wang X. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *CMAJ* 2001; 164: 625-31.
15. Hodkin JE. International Scope of Asthma Therapy. Symposium. 58th International Scientific Assembly. American College of Chest Physicians. Chicago, Illinois. October 1992.
16. Raimondi GA. Encuesta a médicos especialistas sobre el tratamiento del asma bronquial. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 29-35.
17. Raimondi GA. Encuesta a médicos especialistas sobre el diagnóstico y el manejo del asma bronquial. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 355-63.
18. Figueroa Casas JC, Abbate E, Martelli NA, Mazzei JA, Raimondi GA, Roncoroni AJ. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Consenso Argentino. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 671-96.
19. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Breslin FJ, Jaeper JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 621-8.
20. McFadden ER, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma: relationship between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288: 221.
21. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with history of near-fa-

- tal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-34.
22. Shim CS, Williams MH. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 890-2.
  23. Raimondi GA, Menga G, Rizzo O, Mercurio S. Inappropriate outpatient management for asthma patients admitted to a public hospital (abstract). *Eur Resp J* 2000; 16: 32S.
  24. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285-95.
  25. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989, 1: 1418-20.
  26. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 639-45.
  27. Murphy DG, McDermott MF, Rydman RJ, Sloan EP, Zalenski RJ. Aminophylline in the treatment of acute asthma when beta-2-adrenergics and steroids are provided. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1784-8.
  28. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 104: 1071-6.
  29. Wanner A, Sears MR. Is the routine use of inhaled  $\beta$  adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? Yes. No. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 597-601.
  30. Ernst P, Habbick B, Suissa S et al. Is the association between inhaled  $\beta$ -agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 75-9.
  31. Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J* 1968; 1: 335-9.
  32. Grainger J, Woodman K, Pearce N et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax* 1991; 46: 105-11.
  33. Greening AP, Ind P, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 334: 219-24.
  34. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-8.
  35. Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
  36. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-9.
  37. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55: 913-20.
  38. Lomas J, Anderson GM, Dominck-Pierre K, Vayda E, Enkin MN, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effects of the consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989; 321: 1306-11.

----

LA PORTADA

Barbara Duperron. **Loligo pealeii**, 2004.

*Gouache*. Cortesía de la autora y de *Michigan Science Art (USA)*

Especie de calamar utilizada en investigación neurofisiológica. Se distinguen el cuerpo o manto y los 10 tentáculos característicos de estos moluscos. El axón gigante se encuentra en el manto e inerva la musculatura del mismo (ver Editorial, p. 273).