

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)

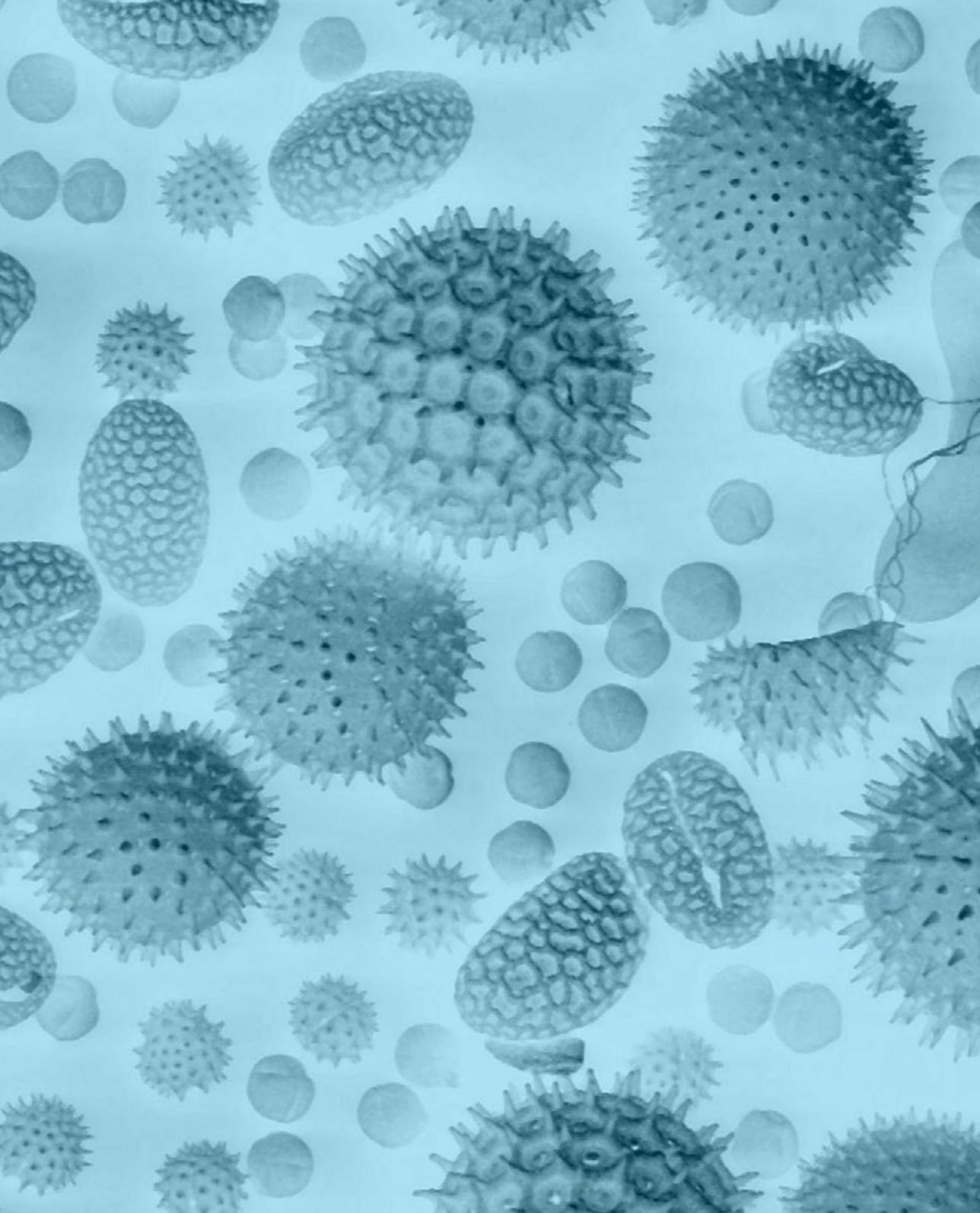


Capítulo 5

Adecuación del tratamiento al paciente asmático: Tratamiento escalonado para alcanzar el control

Juan Carlos Miralles López

Jefe de Sección de Alergología.
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia



1. Control del asma

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma se desarrollaron inicialmente a finales de los años 80 del siglo pasado, siendo Australia y Canadá los países donde se publicaron las primeras guías de manejo (1,2). En esas guías, las recomendaciones de tratamiento se consideraron de una manera escalonada, estableciéndose los pasos iniciales de tratamiento en base a una estimación de la gravedad del asma del paciente.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (3) es una iniciativa desarrollada en los inicios de los años 90, bajo los auspicios del National Heart, Lung and Blood Institute del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y la OMS. Su propósito inicial era desarrollar guías para el diagnóstico y manejo del asma que fueran aplicables tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, porque hasta ese momento las guías habían sido específicas de cada país. Las guías han sido muy consistentes en los objetivos de tratamiento, en identificar qué significa el control ideal del asma y en una aproximación escalonada para aumentar o reducir la medicación necesaria para mantener el control del paciente.

La declaración de la American Thoracic Society European Respiratory Society (ATS/ERS) sobre control del asma, define el control como “el grado en el que las manifestaciones del asma son reducidas o evitadas por el tratamiento” (4). La definición es posteriormente clasificada en dos componentes o dominios: control actual y riesgo futuro (Figura 1) (5).

Dentro del dominio control actual, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de síntomas diurnos y nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico; y, por último, satisfacer las expectativas del paciente con respecto a los cuidados que recibe.

Con respecto al dominio riesgo futuro, el control incluye la ausencia de exacerbaciones, evitar que la función pulmonar se vea alterada y prevenir la pérdida acelerada de función pulmonar, y, por último, la ausencia de efectos adversos con la farmacoterapia.

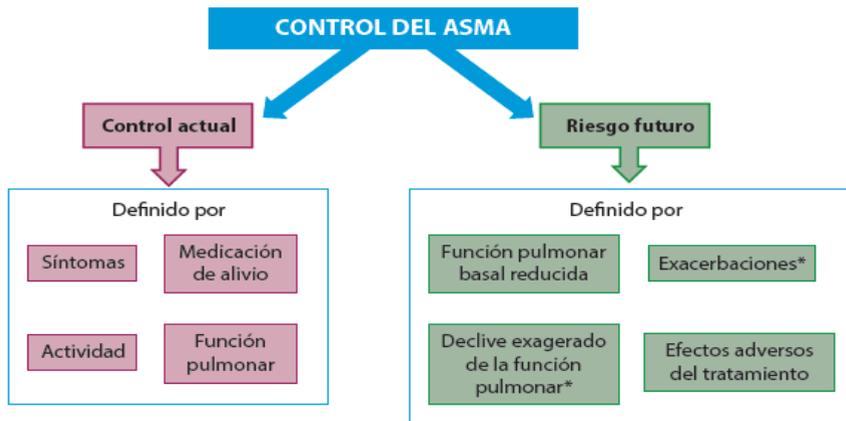


Figura 1. Componentes que conforman y determinan el grado de control (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

Las exacerbaciones (6), habitualmente referidas como ataques de asma, crisis de broncoespasmo o asma aguda, son episodios de aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, o una combinación de ellos en los que el paciente siente la necesidad de un cambio rápido en la medicación. Varían en el inicio, desde minutos u horas hasta 2 semanas, y en el tiempo de resolución. Las exacerbaciones del asma se pueden considerar como el principal componente para establecer el control de la enfermedad (componente riesgo futuro).

Las exacerbaciones se pueden clasificar en:

1. Graves: requieren tratamiento urgente para evitar la hospitalización, incluso la muerte. Suelen ser un marcador de mal control del asma. Deben de incluir, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Uso de glucocorticoides (GC) sistémicos o un incremento de la dosis de mantenimiento de los GC orales, al menos durante 3 días consecutivos u
- Hospitalización o visita a urgencias debido a asma, requiriendo GC sistémicos.

2. Moderadas: exacerbaciones que precisan un cambio temporal en el tratamiento para evitar que evolucione a una exacerbación grave. Incluyen uno o más de los criterios siguientes durante 2 o más días consecutivos:

- Deterioro de los síntomas.
- Deterioro de la función pulmonar.
- Mayor uso de la medicación de rescate.

Las visitas a urgencias que no requieran GC sistémicos se clasifican como exacerbaciones moderadas.

Las exacerbaciones leves no se consideran con entidad propia, por no diferir de un empeoramiento del control.

Los principales desencadenantes de las exacerbaciones son los virus (sobre todo los rinovirus), seguidos de los alérgenos, algunos contaminantes ambientales, diversas sustancias sensibilizantes o irritantes presentes en el medio laboral, y ciertos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los beta-bloqueantes.

2. Gravedad y Control

El concepto de control del asma siempre ha existido en las guías de tratamiento. Sin embargo a menudo se confunden los términos “control del asma” y “gravedad del asma”. Se percibía que asma bien controlada era sinónimo de asma leve y asma mal controlada de asma grave. Esta percepción no es correcta (7). Gravedad es la intensidad de la enfermedad antes del tratamiento y control es el grado de respuesta al tratamiento. Los pacientes con asma severa, si están adecuadamente tratados, pueden estar bien controlados, y los pacientes con asma leve, si no siguen las guías de tratamiento, tendrán un asma mal controlada. Los objetivos del manejo del asma son los mismos para todos los grados de severidad del asma; aunque los pacientes con asma grave serán a menudo más difíciles de controlar con la intervención, un tratamiento efectivo puede potencialmente controlar totalmente a pacientes con asma severa.

En la presentación inicial de la enfermedad, si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento, se debe valorar la gravedad basándonos en la presencia de síntomas diurnos, despertares nocturnos, uso de medicación de rescate, limitación de la actividad, función pulmonar y número de exacerbaciones, para después clasificarlo en asma intermitente, persistente leve, persistente moderada o persistente grave (Tabla 1), e instaurar el tratamiento farmacológico adecuado según el nivel de gravedad. Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad viene determinada por el escalón terapéutico que precise el paciente para lograr el control (6).

Atendiendo al grado de control se clasifica en Bien Controlada, Parcialmente Controlada y Mal Controlada (Tabla 2).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 1. Clasificación del asma en función de la gravedad (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

3. Medición del control

El control del asma se ha medido de diferentes maneras. El primer estudio que utilizó el control del asma como el resultado primario fue el estudio GOAL (Gaining optimal Asthma Control) (8), que utilizó una escala de categorías para identificar el asma totalmente controlada o bien controlada. GINA utiliza una escala ligeramente diferente para identificar asma controlada, parcialmente controlada o no controlada. Estas escalas se han desarrollado sobre la base de la opinión de expertos. Hay también una serie de escalas numéricas validadas desarrolladas para cuantificar el control del asma. Entre estas se encuentran el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) (9) (Anexo 1) y el Test de Control del Asma (ACT) (10) (Anexo 2).

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Sintomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Sintomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar - FEV ₁ - PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma. SABA: agonista β₂-adrenérgico de acción corta

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

El más utilizado de estos instrumentos de evaluación en ensayos clínicos hasta la fecha es el ACQ, que fue desarrollado utilizando la opinión de expertos y originalmente contenía 7 ítems, aunque se ha validado una versión de 5 ítems (ACQ-5) (Anexo 3) para su uso en ensayos clínicos y epidemiológicos (11). Una de las principales carencias de estos cuestionarios es que ninguno evalúa las exacerbaciones de forma adecuada, siendo estas de gran importancia en la definición del control. El ACQ-5 y el ACT tampoco valoran la función pulmonar.

Los criterios GINA o GOAL para el control del asma proporcionan resultados similares, pero el ACQ-5 es más sensible a los cambios en un ensayo clínico que una escala categórica.

Otros cuestionarios menos utilizados en la práctica clínica incluyen el Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) y el Asthma Control Scoring System. También se han desarrollado cuestionarios específicos para niños, como el Asthma Quiz for Kidz, el Pediatric Asthma Control Tool, el ATAQ for children and adolescents, el Childhood Asthma Control Test (c-ACT) y, en España, el Cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN) (5).

Este manejo del asma, con el control como principal objetivo del tratamiento, es más fácil de implementar. Después de una valoración inicial tras la que se decide el tratamiento necesario, el paciente es evaluado en la siguiente visita donde se decide si se ha alcanzado el control, en cuyo caso el tratamiento es continuado o reducido, o si no se ha alcanzado, en cuyo caso el tratamiento será aumentado.

El mejor resultado posible para el paciente es alcanzar el control total del asma, estando el paciente asintomático todo el tiempo, con función pulmonar normal, sin limitación de la actividad ni efectos secundarios de la medicación. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan ese grado de control, por lo que en estos casos se recomienda acordar con el paciente un nivel tolerable máximo de síntomas asmáticos (el control parcial puede ser un objetivo más realista).

A pesar de las guías, el mal control del asma sigue siendo muy prevalente. Una encuesta paneuropea transversal reciente (12) encontró que en 2008, el 57% de los asmáticos adultos tenía 'asma no bien controlada' medida con un instrumento validado de síntomas. En un estudio realizado en 36 Consultas de Medicina

de Familia de Reino Unido, Precio y cols. (13) encontraron que el 36,5% de los pacientes tenía una puntuación en el Cuestionario de control del asma (ACQ) mayor de 1,5, indicativo de un mal control del asma, y el 14,2% había recibido uno o más ciclos de corticosteroides orales en los 12 meses anteriores. En un estudio utilizando el Sistema de registro de vinculación PHARMO en Holanda, Breekveldt-Postma(14) observó, en un estudio limitado a los pacientes con asma grave, que el 17% de los pacientes mostró mal control del asma, con los costes relacionados con hospitalizaciones por asma y el exceso de terapias superiores a 10.000 € por paciente y año. En un reciente estudio estadounidense, Guilbert y cols. (15) publican que en comparación con los asmáticos adultos con asma bien controlado, durante un período de 9 meses, los adultos con asma no bien controlada tenían menor calidad de vida, tenían un riesgo 3 veces mayor de visitar al médico por asma y tenían 10 veces más riesgo de asistir al servicio de urgencias por asma.

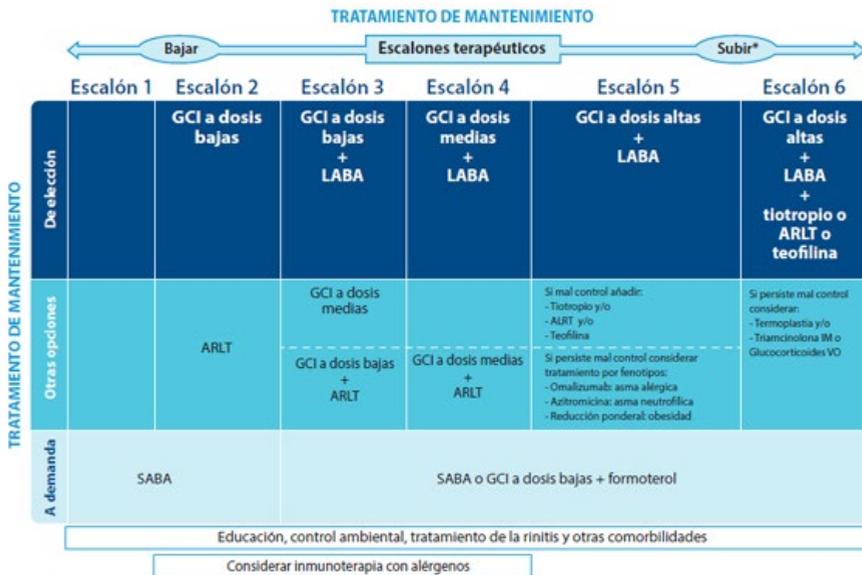
4. Tratamiento escalonado para alcanzar el control

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones.

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva, que se trata al paciente para alcanzar el control, y que se le revisa periódicamente para mantenerlo. Es decir, si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control (5).

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2-adrenérgicos de acción larga (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). La teofilina de liberación retardada se utiliza menos debido a sus efectos secundarios y su estrecho margen terapéutico.



Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista β₂-adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista β₂-adrenérgico de acción corta.

Figura 2. Tratamiento escalonado del asma según GEMA (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas b2-adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (de elección) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

En la Figura 2 podemos ver el tratamiento escalonado del asma según GEMA y en la Figura 3 según GINA. Describiremos a continuación el tratamiento escalonado según GEMA.

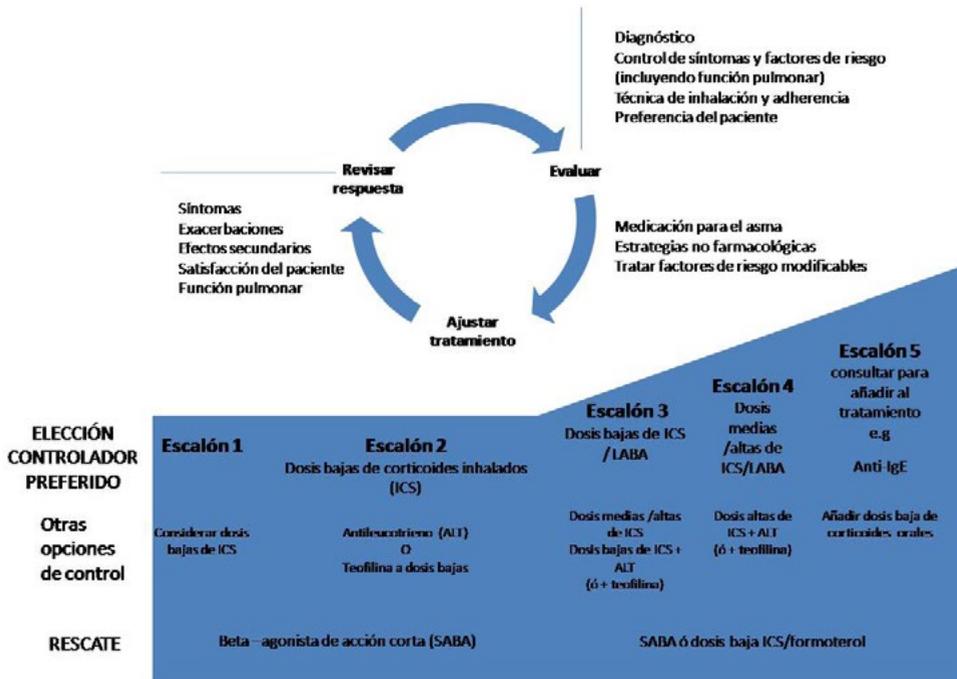


Figura 3. Tratamiento escalonado del asma según GINA
(Fuente: Global Initiative for Asthma –GINA 2014)

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

Tabla 3. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados
(Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

Las recomendaciones de tratamiento para los escalones 1 a 3 se han derivado de ensayos bien diseñados, aleatorizados y controlados con placebo. Aunque en la actualidad existe discusión en el escalón 3 en cuanto a si es mejor una dosis media de GCI versus una dosis baja de GCI más un b-agonista de acción prolongada (LABA), estas preocupaciones se deben principalmente a un problema de seguridad percibida con los LABA, puesto que la mayor efectividad de la terapia de combinación dispone de una documentada evidencia. Los pasos de los escalones 4 a 6, sobre todo los 2 últimos no están tan bien definidos (16)

En cada escalón, hay una opción preferida y se identifican otras opciones alternativas. El escalón 1 es la utilización de un β 2-agonista inhalado de acción rápida según sea necesario. Los otros 4 escalones de tratamiento incluyen una opción de controlador, que van desde los GCI en dosis bajas como la opción de tratamiento preferida en el escalón 2 hasta combinaciones de GCI de dosis altas y LABA más corticosteroides orales en el escalón 5. Una vez que el nivel de control del asma se ha establecido, debe considerarse la posibilidad de reducir la cantidad de tratamiento, por el contrario, si el asma no está controlada, el tratamiento necesita ser incrementado hasta el paso siguiente.

La terapia de control más eficaz para el asma son los GCI. Las dosis bajas de GCI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona) pueden proporcionar a menudo un buen control del asma en niños y adultos (17), y este enfoque sigue siendo la recomendación de tratamiento para el **escalón 2**. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesonida o equivalente. La dosis equipotente de los GCI utilizados se muestra en la Tabla 3.

No hay evidencia convincente de que el uso regular de la terapia de combinación con GCI y LABA inhalado proporciona ningún beneficio adicional para los pacientes más leves. El tratamiento con GCI no solo mejora el control actual del asma, sino que reduce en gran medida el riesgo de exacerbaciones graves del asma, que se asocian con una disminución acelerada de la función pulmonar (18).

Otra cuestión que debe tenerse en cuenta al tomar una decisión de iniciar el tratamiento con GCI en asma leve es el potencial de efectos secundarios. Hay una gran cantidad de datos que demuestran la seguridad de estas dosis bajas, aún utilizadas a largo plazo, en los adultos (19). Sin embargo, se ha demostrado una reducción significativa en la velocidad de crecimiento con dosis bajas de GCI en niños (18). Es poco probable que esto tenga algún efecto sobre la altura final de estos niños, ya que el único estudio en que ha seguido a los niños tratados con GCI hasta la altura definitiva, no mostró ningún efecto perjudicial, incluso con una dosis diaria moderada de GCI (20).

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) son otro tratamiento en el escalón 2, pero son menos eficaces que los corticoesteroides inhalados a dosis bajas (21). Hay considerables diferencias individuales en la respuesta a ARLT. Mientras que los GCI mejoran casi todos los resultados de asma más que los ARLT, puede haber algunos pacientes que muestren una mayor respuesta a los ARLT, aunque actualmente no es posible identificar con precisión estos respondedores basándose en sus características clínicas, fisiológicas o farmacogenómicas.

En el **escalón 3** tenemos tres posibilidades de tratamiento para aquellos pacientes no controlados en el escalón anterior: asociar un LABA a los GCI a dosis bajas, asociar un ARLT o subir los GCI a dosis medias. La opción preferida es

asociar un LABA a los GCI a dosis bajas, porque este tratamiento combinado ha demostrado mejorar todos los indicadores de control del asma con respecto a los GCI solos (22).

Una revisión Cochrane de 2006 (23) demostró que añadir LABA a los GCI era superior a añadir ARLT, con un menor número de exacerbaciones y mejoría de otros parámetros como síntomas, calidad de vida o Peak-Flow.

Hay evidencia de que elevar las dosis de GCI es eficaz en el escalón 3 de tratamiento, aunque aumentaría la preocupación por la presencia de efectos secundarios como disfonía, aftas, efectos sobre la velocidad de crecimiento, supresión adrenal y osteoporosis. En una revisión Cochrane de 2001 de 24 estudios de pacientes con asma moderada-severa, budesonida 800 µg tenía una importante reducción de retiradas del estudio debidas a exacerbaciones de asma en comparación con los que recibieron 200 µg/día, aunque no hubo diferencias clínicamente significativas a través de un intervalo de dosis desde 200 hasta 1.600 µg en la tasa de flujo espiratorio máximo matutino, el FEV1, el uso de medicación de rescate o escore de síntomas (24).

Otra estrategia de tratamiento descrita para pacientes de escalones 3 o mayores es el uso de un inhalador que contenga la combinación de Budesonida y Formoterol, tanto de mantenimiento como de rescate, lo que ha demostrado reducir el riesgo de exacerbaciones graves de asma cuando se comparó con otras estrategias, asociado con una reducción del uso de corticoides orales (25).

En el **escalón 4** el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias, con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar (5).

El **escalón 5** consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA. Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, como ARLT o teofilinas de liberación retardada, aunque con estas últimas los efectos secundarios y toxicidad pueden ser significativos, recomendándose la monitorización de la concentración sérica.

En los pacientes con asma mal controlada a pesar del uso de GCI y LABA, la adición de tiotropio aumenta significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave y proporciona una modesta broncodilatación sostenida (26).

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de GCI y LABA, otra potencial opción de tratamiento es omalizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra la inmunoglobulina E (IgE). Cuando se compara con el placebo en pacientes con dosis moderadas a altas de corticosteroides inhalados, omalizumab reduce las exacerbaciones del asma (27) y los síntomas (28), mejorando el control global de la enfermedad.

Aunque se ha postulado que los antibióticos macrólidos, y en concreto la azitromicina administrada a dosis bajas durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, en la actualidad, el uso de macrólidos en el asma crónica no está justificado (29).

Finalmente, en el **escalón 6**, en aquellos pacientes que no responden a dosis altas de GCI en combinación con un LABA, con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab) y cuyo asma permanezca mal controlada debe considerarse la adición de glucocorticoides orales, siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible, aunque se asocian con efectos adversos, en ocasiones graves.

Otros posibles tratamientos en este escalón serían glucocorticoides parenterales o termoplastia endobronquial.

5. Reducción del tratamiento una vez alcanzado el control

Un componente muy importante de las recomendaciones de la GINA es la recomendación de que, una vez que se ha logrado el control del asma, el tratamiento se disminuya para identificar las mejores opciones de tratamiento y las dosis adecuadas para cada paciente. Hay muchos menos estudios disponibles sobre la mejor manera de bajar el tratamiento que sobre la intensificación del tratamiento. La evidencia disponible, sin embargo, sugiere que cuando el asma

está controlada con GCI en dosis bajas, se recomienda utilizar una dosis diaria, cuando se están utilizando dosis medias-altas debe intentarse una reducción del 50% de la dosis en intervalos de 3 meses(30); cuando se utiliza una combinación de GCI / LABA, la dosis de GCI se debe reducir en un 50%, mientras se mantiene la dosis de la LABA (31). Si con dosis bajas de GCI / LABA se sigue manteniendo el control del asma, el LABA puede interrumpirse.

6. Bibliografía

- 1) WOOLCOCK A.J., RUBINFELD A.R., SEALE J.P., et.al. (1989). «Thoracic society of Australia and New Zealand. Asthma management plan», Med J Aust 151, pp. 650-653.
- 2) HARGREAVE F.E., DOLOVICH J., NEWHOUSE M.T. (1990). «The assessment and treatment of asthma: a conference report», J Allergy Clin Immunol 85, pp. 1098-1111.
- 3) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 4) REDDEL, H. K., et al (2009). «An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice», American journal of respiratory and critical care medicine 180 (1), pp. 59-99.
- 5) PLAZA, V., et al. (2015), «GEMA 4.0. Guidelines for Asthma Management», Arch Bronconeumol 51, Suppl 1, pp. 2-54.
- 6) QUIRCE GANCEDO S. (2013). «Estimación del nivel de control en las formas graves de asma», en: Plaza Moral V, López Viña A, Quirce Gancedo S. (ed), Asma grave y asma de control difícil, Saned, Madrid, pp. 129-153.
- 7) COCKCROFT D.W., SWYSTUN V.A. (1996). «Asthma control versus asthma severity», J Allergy Clin Immunol 98, pp. 1016-1018.
- 8) BATEMAN E.D., BOUSHEY H.A., BOUSQUET J, et al. (2004). «GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The

Gaining Optimal Asthma ControlL study», *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 836-844.

9) JUNIPER, E. F., GUYATT, G. H., FERRIE, P. J., & KING, D. R. (1999). «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control», *European Respiratory Journal* 14(4), pp. 902-907.

10) NATHAN, R. A., SORKNESS, C. A., KOSINSKI, M., SCHATZ, M., LI, J. T., MARCUS, P., & PENDERGRAFT, T. B. (2004). «Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113(1), pp. 59-65.

11) JUNIPER, E. F., O'BYRNE, P. M., & ROBERTS, J. N. (2001). «Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β 2-agonist use? », *Respiratory medicine* 95(5), pp. 319-323.

12) DEMOLY, P., GUERON, B., ANNUNZIATA, K., ADAMEK, L., & WALTERS, R. D. (2010). «Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey», *European Respiratory Review* 19(116), pp. 150-157.

13) PRICE, D., HORNE, R., RYAN, D., FREEMAN, D., & LEE, A. (2006). «ABS74: Large variations in asthma control between UK general practices participating in the asthma control, concordance and tolerance (ACCT) Initiative», *Primary Care Respiratory Journal* 15, pp. 206-206.

14) BREEKVELDT-POSTMA, N. S., ERKENS, J. A., AALBERS, R., VAN DE VEN, M. J., LAMMERS, J. W. J., & HERINGS, R. M. (2008). «Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma—a PHARMO study», *Current medical research and opinion* 24(4), pp. 975-983.

15) GUILBERT, T. W., GARRIS, C., JHINGRAN, P., BONAFEDE, M., TOMASZEWSKI, K. J., BONUS, T., & SCHATZ, M. (2011). «Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life», *Journal of Asthma* 48(2), pp.126-132.

16) BUSSE, W. W. (2011). «Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps», *Journal of allergy and clinical immunology* 128(4), 740-750.

17) O'BYRNE, P. M., BARNES, P. J., RODRIGUEZ-ROISIN, R., RUNNERSTROM, E. V. A., SANDSTROM, T., SVENSSON, K., & TATTERSFIELD, A. (2001). «Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164(8), pp. 1392-1397.

18) PAUWELS, R. A., PEDERSEN, S., BUSSE, W. W., TAN, W. C., CHEN, Y. Z., OHLSSON, S. V., & O'BYRNE, P. M. (2003). «Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial», *The Lancet* 361(9363), pp.1071-1076.

19) BARNES, P. J., PEDERSEN, S., & BUSSE, W. W. (1998). «Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(3), S1-S53.

20) AGERTOFT, L., & PEDERSEN, S. (2000). «Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma», *New England Journal of Medicine* 343(15), pp. 1064-1069.

21) DRAZEN, J. M., ISRAEL, E., & O'BYRNE, P. M. (1999). «Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway», *New England Journal of Medicine* 340(3), pp.197-206.

22) O'BYRNE, P. M., NAYA, I. P., KALLEN, A., POSTMA, D. S., & BARNES, P. J. (2008). «Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled β_2 -agonists in achieving asthma control», *CHEST Journal* 134(6), pp. 1192-1199.

23) DUCHARME, F. M., LASSERSON, T. J., & CATES, C. J. (2006). «Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma», *The Cochrane Library*.

24) ADAMS, N. P., BESTALL, J. C., & JONES, P. (2000). «Budesonide at different doses for chronic asthma», *The Cochrane Library*.

25) RABE, K. F., ATIENZA, T., MAGYAR, P., LARSSON, P., JORUP, C., & LALLOO, U. G. (2006). «Effect of budesonide in combination with formoterol for

reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study», *The Lancet* 368(9537), pp. 744-753.

26) KERSTJENS, H. A., ENGEL, M., DAHL, R., PAGGIARO, P., BECK, E., VANDEWALKER, M., & BATEMAN, E. D. (2012). «Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy», *New England Journal of Medicine* 367(13), pp. 1198-1207.

27) NORMANSELL, R., WALKER, S., MILAN, S. J., WALTERS, E. H., & NAIR, P. (2014). «Omalizumab for asthma in adults and children», *The Cochrane Library*.

28) BUSSE, W. W., MASSANARI, M., KIANIFARD, F., & GEBA, G. P. (2007). «Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis», *Current medical research and opinion*, 23(10), 2379-2386.

29) WONG, E. H., PORTER, J. D., EDWARDS, M. R., & JOHNSTON, S. L. (2014). «The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions», *The Lancet Respiratory Medicine* 2(8), pp. 657-670.

30) HAWKINS, G., MCMAHON, A. D., TWADDLE, S., WOOD, S. F., FORD, I., & THOMSON, N. C. (2003). «Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial», *BMj* 326(7399), pp. 1115.

31) BATEMAN, E. D., JACQUES, L., GOLDFRAD, C., ATIENZA, T., MIHAESCU, T., & DUGGAN, M. (2006). «Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117(3), pp. 563-570.

Anexo 1. Cuestionario de Control del Asma (ACQ)

Circle the number of the response that best describes how you have been during the past week

- | | |
|--|--|
| 1. On average, during the past week, how often were you woken by your asthma during the night? | 0 Never
1 Hardly ever
2 A few minutes
3 Several times
4 Many times
5 A great many times
6 Unable to sleep because of asthma |
| 2. On average, during the past week, how bad were your asthma symptoms when you woke up in the morning? | 0 No symptoms
1 Very mild symptoms
2 Mild symptoms
3 Moderate symptoms
4 Quite severe symptoms
5 Severe symptoms
6 Very severe symptoms |
| 3. In general, during the past week, how limited were you in your activities because of your asthma? | 0 Not limited at all
1 Very slightly limited
2 Slightly limited
3 Moderately limited
4 Very limited
5 Extremely limited
6 Totally limited |
| 4. In general, during the past week, how much shortness of breath did you experience because of your asthma? | 0 None
1 A very little
2 A little
3 A moderate amount
4 Quite a lot
5 A great deal
6 A very great deal |
| 5. In general, during the past week, how much of the time did you wheeze ? | 0 Not at all
1 Hardly any of the time
2 A little of the time
3 A moderate amount of the time
4 A lot of the time
5 Most of the time
6 All the time |
| 6. On average, during the past week, how many puffs of short-acting bronchodilator (eg. Ventolin) have you used each day? | 0 None
1 1-2 puffs most days
2 3-4 puffs most days
3 5-8 puffs most days
4 9-12 puffs most days
5 13-16 puffs most days
6 More than 16 puffs most days |

To be completed by a member of the clinic staff

- | | |
|--|------------------|
| 7. FEV ₁ pre-bronchodilator: | 0 >95% predicted |
| FEV ₁ predicted | 1 95-90% |
| FEV ₁ % predicted | 2 89-80% |
| (Record actual values on the dotted lines | 3 79-70% |
| and score the FEV ₁ % predicted in the next | 4 69-60% |
| column) | 5 59-50% |
| | 6 <50% predicted |

Anexo 2. Test de Control del Asma

Test de Control del Asma

Conozca su puntuación del asma



(ACT™)

1. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿cuánto tiempo le ha impedido el **asma** completar sus actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar?

Siempre	<input type="radio"/>	Casi siempre	<input type="radio"/>	A veces	<input type="radio"/>	Pocas veces	<input type="radio"/>	Nunca	<input type="radio"/>	Puntuación	□
---------	-----------------------	--------------	-----------------------	---------	-----------------------	-------------	-----------------------	-------	-----------------------	------------	---

2. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

Más de una vez al día	<input type="radio"/>	Una vez al día	<input type="radio"/>	De 3 a 6 veces por semana	<input type="radio"/>	Una o dos veces por semana	<input type="radio"/>	Nunca	<input type="radio"/>	Puntuación	□
-----------------------	-----------------------	----------------	-----------------------	---------------------------	-----------------------	----------------------------	-----------------------	-------	-----------------------	------------	---

3. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de **asma** (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

4 noches o más por semana	<input type="radio"/>	De 2 a 3 noches por semana	<input type="radio"/>	Una vez por semana	<input type="radio"/>	Una o dos veces	<input type="radio"/>	Nunca	<input type="radio"/>	Puntuación	□
---------------------------	-----------------------	----------------------------	-----------------------	--------------------	-----------------------	-----------------	-----------------------	-------	-----------------------	------------	---

4. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej., Salbutamol, Ventolin®, Terbasmin®)?

3 veces o más al día	<input type="radio"/>	1 ó 2 veces al día	<input type="radio"/>	2 ó 3 veces por semana	<input type="radio"/>	Una vez por semana o menos	<input type="radio"/>	Nunca	<input type="radio"/>	Puntuación	□
----------------------	-----------------------	--------------------	-----------------------	------------------------	-----------------------	----------------------------	-----------------------	-------	-----------------------	------------	---

5. ¿Hasta qué punto diría que su **asma** ha estado controlada durante las **últimas 4 semanas** ?

Nada controlada	<input type="radio"/>	Mal controlada	<input type="radio"/>	Algo controlada	<input type="radio"/>	Bien controlada	<input type="radio"/>	Totalmente controlada	<input type="radio"/>	Puntuación	□
-----------------	-----------------------	----------------	-----------------------	-----------------	-----------------------	-----------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------	---

Anexo 3. ACQ-5

ACQ: Cuestionario de control de asma

Este cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6.

Se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado:

Menos o igual a 0,75 : Control adecuado del asma

De 0,75 a 1,50 : Asma parcialmente controlada

Más de 1,50 : Control inadecuado del asma

- | | |
|--|--|
| 1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Unas pocas veces
3 : Varias veces
4 : Muchas veces
5 : Muchísimas veces
6 : Incapaz de dormir, debido al asma |
| 2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas
1 : Síntomas muy ligeros
2 : Síntomas ligeros
3 : Síntomas moderados
4 : Síntomas bastante graves
5 : Síntomas graves
6 : Síntomas muy graves |
| 3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades? | 0 : Nada limitado
1 : Muy poco limitado
2 : Poco limitado
3 : Moderadamente limitado
4 : Muy limitado
5 : Extremadamente limitado
6 : Totalmente limitado |
| 4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma? | 0 : Nada en absoluto
1 : Muy poco
2 : Un poco
3 : Moderadamente
4 : Bastante
5 : Mucho
6 : Muchísimo |
| 5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Poco tiempo
3 : Parte del tiempo
4 : Mucho tiempo
5 : Casi siempre
6 : Siempre |