

SOLUCIONES PRÁCTICAS PARA UN CONTROL EFECTIVO DEL ASMA

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)



Universidad
Internacional
de Andalucía

ISBN: 978-84-7993-427-9 (edición PDF web)

Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/9571> Licencia de uso: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

CAPÍTULO 6

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA: ESTRATEGIAS Y TERAPIAS EFICACES

JULIO DELGADO ROMERO
Servicio Alergología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla



Resumen

El capítulo analiza las estrategias farmacológicas más efectivas para el tratamiento del asma, cuyo objetivo es controlar los síntomas, prevenir exacerbaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Se destacan dos pilares del tratamiento: el mantenimiento (glucocorticoides inhalados -GCI- y combinaciones con agonistas β_2 de acción prolongada -LABA-) y el rescate (agonistas β_2 de acción corta -SABA- o el uso de terapia MART). Esta última combina GCI y formoterol para el control y alivio, demostrando eficacia en la reducción de exacerbaciones graves. La personalización del tratamiento es fundamental, considerando factores como la gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y adhesión. También se mencionan nuevas opciones terapéuticas como los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y fármacos biológicos, dirigidos especialmente a pacientes con asma grave. Las guías actuales priorizan el uso de GCI incluso en casos leves y desaconsejan el uso exclusivo de SABA debido a riesgos asociados. Finalmente, se aboga por ajustar el tratamiento de mantenimiento una vez logrado el control, promoviendo una estrategia de reducción gradual bajo supervisión médica.

Palabras clave

Asma, tratamiento farmacológico, glucocorticoides inhalados, agonistas β_2 , terapia MART, antagonistas muscarínicos de acción prolongada, fármacos biológicos, personalización del tratamiento, exacerbaciones asmáticas, adherencia terapéutica.

Abstract

The chapter reviews the most effective pharmacological strategies for asthma treatment, aimed at controlling symptoms, preventing exacerbations, and enhancing patient quality of life. Two pillars are highlighted: maintenance (inhaled corticosteroids -ICS- and combinations with long-acting β_2 agonists -LABA-) and rescue (short-acting β_2 agonists -SABA- or MART therapy). The latter combines ICS and formoterol for both control and relief, demonstrating effectiveness in reducing severe exacerbations.

Personalized treatment is crucial, considering factors such as disease severity, comorbidities, and adherence. Emerging therapies like long-acting muscarinic antagonists (LAMA) and biologics are emphasized for severe asthma cases. Current guidelines prioritize ICS use even in mild cases and discourage exclusive SABA reliance due to associated risks. Lastly, adjusting maintenance therapy after achieving control is advocated, promoting a gradual reduction strategy under medical supervision.

Keywords

Asthma, pharmacological treatment, inhaled corticosteroids, β_2 agonists, MART therapy, long-acting muscarinic antagonists, biological drugs, treatment personalization, asthma exacerbations, therapeutic adherence.



1. Principios generales de tratamiento del asma

Los objetivos del tratamiento del asma son lograr un buen control de la enfermedad, mejorando los síntomas cuando aparecen y minimizar el riesgo de exacerbaciones y muerte relacionada con el asma, evitando a largo plazo la limitación persistente de flujo aéreo y los efectos secundarios del tratamiento (GINA 2024).

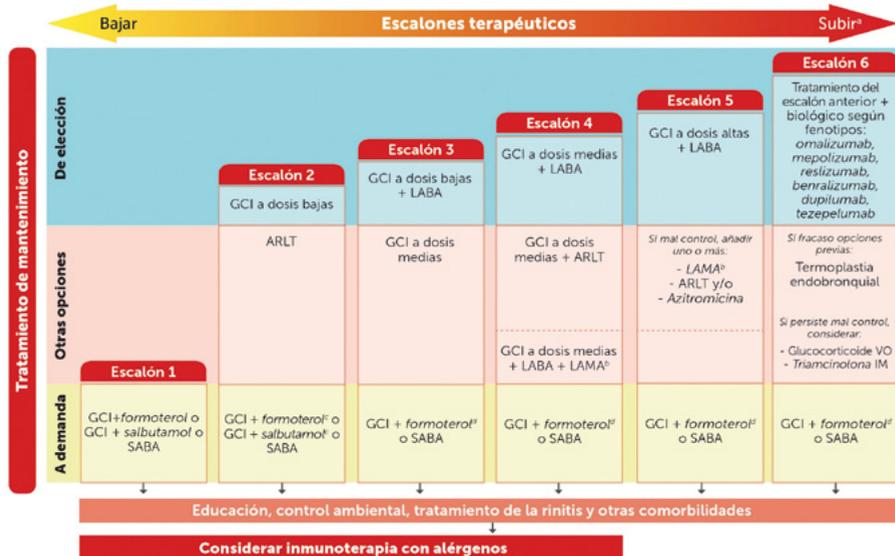
Sin embargo, estos objetivos deben adaptarse a cada paciente concreto, entendiendo que el manejo eficaz del asma requiere una asociación entre el paciente (o padre/cuidador) y el personal sanitario, con una buena comunicación y toma de decisiones consensuada y ajustadas a un ciclo continuo de evaluación, ajuste del tratamiento, y revisión, que no solo incluye el control de los síntomas y la función pulmonar, sino también la valoración de factores de riesgo modificables y comorbilidades (también llamados “rasgos tratables”) (AGUSTI A. 2016) y que siempre debe incluir la comprobación de la adhesión y técnica inhalatoria.

2. Principios generales del tratamiento farmacológico del asma

Clásicamente, el manejo farmacológico del asma se ha basado en dos pilares: tratamiento de mantenimiento (de control) y tratamiento a demanda (de rescate o alivio). Los glucocorticoides inhalados (GCI) han sido, durante muchos años, el tratamiento fundamental de mantenimiento, mientras que los β_2 inhalados de acción corta (SABA: del inglés *short-acting inhaled β_2 agonist*) han sido la base del tratamiento de rescate. Posteriormente se evidenció que la adición de un broncodilatador de acción larga (LABA: del inglés *long-acting inhaled β_2 agonist*) al CI en combinación fija, mejoró el control de los pacientes con asma persistente, reduciendo la sintomatología y las exacerbaciones y mejorando la función pulmonar, revelándose como una estrategia terapéutica más eficaz que el simple aumento de la dosis de CI (RABE, K.F. 2000). Diversos estudios (GEMA 2024) han demostrado que el uso de terapia combinada CI/LABA produce acciones complementarias en la compleja fisiopatología del asma bronquial, actuando sinérgicamente a nivel molecular. Estos hallazgos han conducido al desarrollo de diferentes combinaciones fijas de CI y LABA, como budesonida/formoterol (bud/form), fluticasona/salmeterol (flut/salm) o fluticasona/vilanterol (flut/Vilan), que en la



Figura 1. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto (GEMA 2024).



- a) Tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es. b) LAMA: tiotropio o glucopirronio. c) Sin tratamiento de mantenimiento. d) Se puede utilizar GCI+ formoterol a demanda cuando también se utilice esta combinación de mantenimiento.

actualidad son la base del tratamiento farmacológico del paciente asmático, basado en escalones terapéuticos (Figura 1).

3. Estrategias en el tratamiento de mantenimiento en asma

Desde la instauración de esta terapia, su uso clínico habitual se ha basado en administrar los inhaladores de la combinación GCI-LABA a una dosis fija, que estaría en relación con la gravedad del asma, añadiendo el uso de un SABA (salbutamol o terbutalina) como terapia de rescate ante la aparición de síntomas de broncoespasmo. Las dosis de GCI se administran de forma escalonada (dosis baja, media o alta) según la gravedad de la enfermedad, hasta alcanzar el control de los síntomas (Tabla 1) (GEMA 2024).



Tabla 1. Potencia aproximada de los GCI (basada en los resultados de los estudios con diseños clínicos de eficacia/seguridad) (GEMA 2024).

	Dosis baja ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis media ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis alta ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina*	100-200	201-400	> 400
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Fluticasona furoato	-	92	184
Mometasona furoato**	Twisthaler®†	200	400
	Breezhaler®††	62,5	127,5
	Breezhaler®††,†††	-	-

*Beclometasona dipropionato de partículas extrafinas. **La dosis depende del tipo de dispositivo DPI y la formulación del polvo para inhalación. Deben considerarse las equivalencias entre presentaciones a la hora de cambiar el dispositivo que contiene MF. †Asmanex Twisthaler® (MF como único componente). ††Aectura/Bemrist Breezhaler® (doble combinación de MF/IND). †††Energair/Zimbus Breezhaler® (triple combinación de MF/IND/GLY).

Es importante señalar que esta tabla no implica equivalencia exacta de potencia, aunque se sigue asumiendo así en la práctica clínica. Para mayor claridad, GINA 2024 explicita que, si se cambia el tratamiento de un paciente de una dosis “media” de un GCI a una dosis “media” de otro GCI, esto puede representar una disminución (o aumento) de la potencia, por lo que el asma del paciente puede volverse inestable (o puede tener un mayor riesgo de efectos adversos). Por ello, después de cualquier cambio de tratamiento o dispositivo inhalador, los pacientes deben ser monitorizados para garantizar la estabilidad.

Existen pacientes con buena adhesión a esta estrategia de tratamiento, que evitan contacto con agentes desencadenantes, y realizan correctamente la técnica inhalatoria, en los que no se consigue el control de la enfermedad asmática (GEMA 2024). Estos hallazgos sugieren que el simple aumento de medicación de rescate es ineficaz en ocasiones para alcanzar el control de la enfermedad y que es precisa una terapia antiinflamatoria más intensa durante los periodos de agudización asmática que preceden a las exacerbaciones para prevenir el desarrollo de crisis asmáticas más graves. Por ello, se introdujo una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del paciente asmático que utiliza la combinación bud/from como un solo inhalador, tanto como terapia de mantenimiento como de alivio, en lugar de usar un segundo inhalador de SABA por separado como rescate. Esta



nueva estrategia, denominada terapia MART (del inglés *Maintenance And Relief Therapy*: estrategia terapéutica de mantenimiento y de rescate) (GEMA 2024), ha sido objeto en los últimos años de numerosos trabajos y ha demostrado ser un enfoque efectivo para disminuir las exacerbaciones en los pacientes asmáticos.

El efecto beneficioso de esta estrategia terapéutica se basa en una intervención temprana en el momento de comenzar el episodio de reagudización, lo que disminuye de forma significativa el número e intensidad de las exacerbaciones asmáticas, un factor esencial en el impacto de la enfermedad en la vida diaria de los pacientes, y la causa más importante de morbimortalidad asociadas al asma. Aunque la medida de la función pulmonar es el indicador más fiable de la limitación en el flujo aéreo, la evaluación de los síntomas puede ser una medida más sensible del comienzo de una exacerbación ya que el incremento de éstos, por lo general, precede al deterioro espirométrico. Diversos estudios demuestran que los pacientes tienden a aumentar su tratamiento cuando empeoran sus síntomas, aunque no siempre lo hagan de un modo correcto, perdiendo una oportunidad evidente de mejoría clínica y funcional. El simple aumento de medicación de rescate puede ser ineficaz, mientras que el empleo de medicación antiinflamatoria más intensa en el momento oportuno puede evitar el desarrollo de exacerbaciones graves.

El uso de terapia MART tiene su fundamento fisiopatológico en el uso de formoterol como LABA. Se trata de un potente relajante del músculo liso bronquial, que muestra una alta afinidad y selectividad por los receptores β_2 adrenérgicos y que, al igual que los SABAs, presenta una curva dosis-respuesta en la que un aumento de dosis produce un mayor efecto broncodilatador, con una rapidez similar al salbutamol y terbutalina, y una duración de acción de más de 12 horas (CHEUNG, D.2006). Estas propiedades se basan en que la molécula de formoterol posee una adecuada hidrosolubilidad y una moderada liposolubilidad, lo que asegura una rápida difusión en los receptores β_2 adrenérgicos de las células del músculo liso y un efecto broncodilatador rápido. Además, la actividad sistémica de formoterol es limitada, comparable a la que presentan salbutamol o terbutalina. Por ello, el riesgo de una duración prolongada de los efectos secundarios sistémicos es mínimo, lo que permite utilizarse como medicación de rescate (SEBEROVA, E. 2000).

Existen evidencias de ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis, en estudios realizados en aproximadamente 40.000 pacientes, sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de la combinación bud/form en terapia MART hasta un total



máximo de 72 mcg de formoterol en un solo día (total de 12 inhalaciones entre dosis de mantenimiento y demanda) para adultos y adolescentes. Sobre la base de esta amplia evidencia, GINA 2024 sugiere que la misma dosis total máxima de formoterol (con GCI) en un solo día también podría aplicarse a adultos y adolescentes a los que se les prescribe MART con la combinación beclometasona-formoterol 100/6 mcg, es decir, un máximo de 12 inhalaciones en un solo día. Para los niños de 6 a 11 años a los que se les prescribe MART con bud-form, la dosis total máxima recomendada de formoterol (con GCI) en un solo día es de 48 mcg de dosis medida (8 dosis en total). La mayoría de los pacientes necesitan muchas menos dosis en un día que las dosis máximas recomendadas (GINA 2024).

Sin embargo, las guías no recomiendan en uso de la combinación GCI-formoterol como medicación de rescate en paciente con terapia de mantenimiento con otras combinaciones LABA-CI que no usan formoterol como LABA debido a la falta de evidencia de seguridad o eficacia con esta estrategia. Esta recomendación está respaldada por trabajos que sugieren que la administración de LABAs diferentes puede estar asociada con un aumento de los eventos adversos (GINA 2024).

Aunque con menor protagonismo, los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) también se emplean en el tratamiento de mantenimiento del asma (ZEIGER R.S. 2005), aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los GCI (ZEIGER R.S. 2005). Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de GCI no consiguen mantener el mismo grado de control con montelukast (PETERS, S.P. 2007). Los ARLT estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir GCI, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación, o que presentan rinitis alérgica concomitante (PRICE, D.B. 2006). Por otra parte, GINA 2024 recuerda que con su uso se debe informar a los pacientes o padres sobre el riesgo potencial de eventos adversos neuropsiquiátricos asociados con este medicamento, que incluyen pesadillas de nueva aparición, problemas de comportamiento y, en algunos casos, ideas suicidas.

En los últimos años se han multiplicado los estudios que valoran la inclusión de los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, del inglés *Long-Acting Muscarinic Antagonists*) adicionales al tratamiento de mantenimiento del paciente asmático con enfermedad moderada o grave. Los análisis de subgrupos sugieren una reducción de las exacerbaciones graves que requieren glucocorticoides orales (GCO), asociadas con el uso de la terapia triple (CI+LABA+LAMA),



principalmente en pacientes con antecedentes de exacerbaciones del asma en el año anterior (KERSTJENS, HAM. 2020). Agregar LAMA proporcionó resultados modestos pero significativos en la mejora en la función pulmonar, pero no en el control de los síntomas, aunque sí mostró una reducción significativa en las exacerbaciones en algunos estudios (GESSNER, C. 2020).

4. Estrategias en el tratamiento de rescate en asma

Es importante recordar que desde 2019, las guías de consenso, especialmente la guía GINA (Global Initiative for Asthma) no recomienda tratar el asma en adultos y adolescentes, incluso el asma intermitente, solo con SABA tras considerar sus riesgos y las evidencias de una alternativa más segura (REDDEL, H.K. 2019). Así, para reducir el riesgo de sufrir exacerbaciones graves y mejorar el control de los síntomas, aconsejan que todos los adultos y adolescentes con asma reciban tratamiento con GCI, ya sea regularmente o, en el asma leve, a demanda (REDDEL, H.K. 2019). GINA 2024 amplía esta recomendación de uso de GCI también a todos los niños de 6 a 11 años con asma, ya sea de administración regular o, en la forma leve del asma, siempre que se tome SABA para alivio de síntomas (GINA 2024).

Estas recomendaciones se basan en evidencias que señalan que, aunque los SABA son económicos y mejora los síntomas rápidamente, su uso como tratamiento único del asma se ha asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones (CHUNG, K.F. 2014) y muerte por asma (SUISSA, S. 2000), incluso en pacientes diagnosticados de asma intermitente (REDDEL, H.K. 2017). El uso excesivo de SABA (más de 3 unidades de salbutamol de 200 dosis por año) se asocia con incrementos aumento del riesgo de exacerbaciones y mortalidad (SUISSA, S. 2000). Fisiopatológicamente, es conocido que el uso regular de SABA, incluso a dosis de 2 a 4 veces al día durante 1 a 2 semanas, se asocia con una regulación negativa del receptor β_2 , pérdida de respuesta broncodilatadora y aumento de la hiperreactividad e inflamación de las vías respiratorias (HANCOX, R.J. 2019). Además, es importante destacar que, desde una perspectiva cognitiva y conductual, la recomendación del tratamiento únicamente con SABA facilita que el paciente asmático lo considere como su principal tratamiento, aumentando la



dificultad para el cumplimiento de cualquier consejo posterior de administrar CI a diario, incluso sin presencia de síntomas.

Los pacientes con síntomas asmáticos poco frecuentes (desde 1-2 días a la semana o menos, hasta 3-5 días a la semana con función pulmonar normal) son encuadrados por GINA 2024 de forma conjunta, con una recomendación terapéutica del uso de combinación GCI + Formoterol a demanda, que pasa de evidencia B en anteriores ediciones a evidencia A en la actual (GINA 2024). En pacientes elegibles para el inicio de tratamiento en esta situación clínica, estudios recientes encontraron que la administración de GCI-formoterol a demanda redujo el riesgo de exacerbaciones graves en casi dos tercios en comparación con el tratamiento solo con SABA (BEASLEY, R. 2019). Cuatro estudios (10.000 pacientes) mostraron una reducción similar o mayor en exacerbaciones graves en comparación con dosis bajas diarias de GCI, sin diferencias clínicamente importantes en control de síntomas, función pulmonar (BEASLEY, R. 2019, HARDY, J. 2019, O'BYRNE, P.M. 2009, O'BYRNE, P.M. 2018) o inflamación de la vía aérea medida por FENO (BEASLEY, R. 2019, HARDY, J. 2019) durante, al menos 12 meses de tratamiento.

En los pacientes con asma persistente, GINA 2024 aconseja el uso de dosis bajas de GCI-formoterol administrada como terapia de mantenimiento y rescate (MART) en lugar de exclusivamente a demanda. No hay evidencia específica que guíe esta elección, pero los factores clínicos que se sugieren para considerar el inicio de la terapia MART incluyen síntomas diarios, tabaquismo actual, función pulmonar baja, una exacerbación grave reciente o antecedentes de exacerbación potencialmente mortal, deterioro de la percepción de la broncoconstricción (p. ej., función pulmonar inicial baja pero pocos síntomas), hiperreactividad grave de las vías respiratorias, o exposición actual a un desencadenante alérgico estacional (GINA 2024).

5. Asma grave

El asma grave es un asma que requiere dosis altas de tratamiento con GCI-LABA y un tercer fármaco (generalmente LAMA) para mantener un buen control de los síntomas y reducir las exacerbaciones.



Tabla 2. Fenotipos de asma grave (GEMA 5.4).

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) Dupilumab Tezepelumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) Dupilumab Tezepelumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina Tezepelumab Termoplastia

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

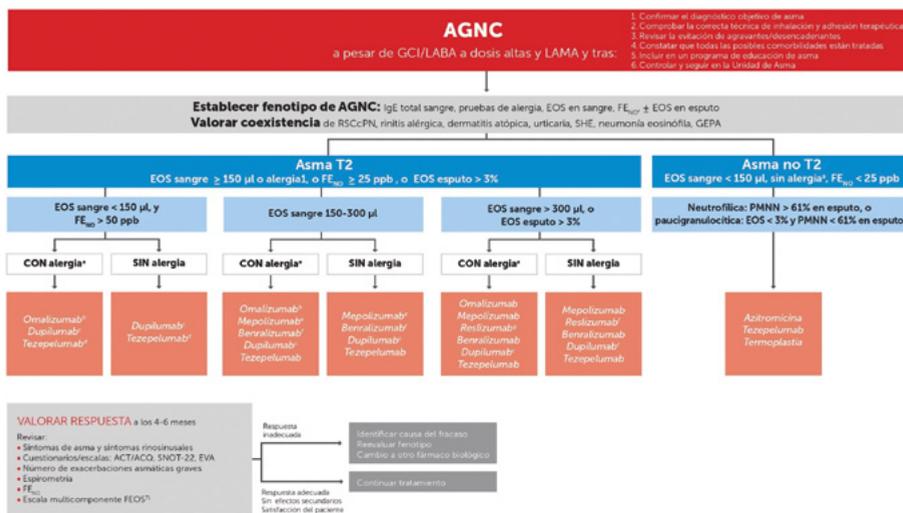
El asma grave no controlada (AGNC) ha recibido múltiples y variados nombres y no existe un acuerdo unánime para su denominación. Se acepta como AGNC cuando la enfermedad persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación GCI/ β 2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) a dosis elevada y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera glucocorticoides sistémicos (GCS) de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración) (GEMA 2024). Aproximadamente del 3 al 10% de pacientes con asma tienen asma grave (HEKKING, P.W. 2015).

Es necesario evaluar a todos los pacientes con asma grave y AGNC para confirmar el diagnóstico de asma e identificar y gestionar los factores que comúnmente contribuyen a los síntomas, mala calidad de vida y/o exacerbaciones. Para pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar de dosis altas de GCI-LABA, se debe evaluar el cuadro clínico e inflamatorio, buscando el fenotipo de la enfermedad, que debe guiar la selección de un posible tratamiento complementario biológico (Tabla 2).

En los últimos años, se han desarrollado diversas moléculas que bloquean vías específicas inflamatorias de los pacientes asmáticos graves. Su uso ha demostrado



Tabla 2. Fenotipos de asma grave (GEMA 5.4).



diversos beneficios clínicos, sobre todo reducción sustancial de las exacerbaciones graves y reducción en la exposición a GCS (HOLGUIN, F. 2020). No existen estudios de comparación directa de cada uno de estos medicamentos, pero son cada vez más numerosos los trabajos que definen los criterios de elegibilidad y predictores de buena respuesta, con publicaciones que concretan el árbol de decisión para la elección de estos tratamientos (Fig 2).

6. Reduccion tratamiento de mantenimiento

Un componente muy importante de las recomendaciones de las guías de consenso es la recomendación de que, una vez que se ha logrado el control del asma, el tratamiento de mantenimiento se disminuya para identificar las mejores opciones de tratamiento y las dosis adecuadas para cada paciente. Hay muchos menos estudios 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 (HAWKINS, G. 2003); 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 (BATEMAN, E. D. 2006). Si con dosis bajas de GCI / LABA se sigue manteniendo el control del asma, el LABA puede interrumpirse

GINA 2024 actualiza y aclara los consejos sobre la reducción de la terapia para el asma en pacientes que han tenido una buena respuesta asmática a la terapia dirigida a la inflamación tipo 2, con la máxima prioridad para reducir y suspender el mantenimiento de los GCS, si se utilizan. Algunos ensayos controlados aleatorizados previos incluyeron una rápida reducción de la dosis de GCI en pacientes tratados con terapias biológicas puede inducir la pérdida del control del asma, aunque no son datos relevantes aún para condicionar la práctica clínica. En un ensayo controlado aleatorizado en pacientes adultos con una buena respuesta al benralizumab, se encontró que, con la aleatorización a MART, la dosis de mantenimiento de la combinación GCI-formoterol se podía reducir lentamente en la mayoría de los casos. Sin embargo, los hallazgos sugieren que, en pacientes con asma grave, las dosis de mantenimiento de GCI-formoterol no deben suspenderse.

7. Bibliografía

- 1) AGUSTI, A. et al (2016). «*Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases*», Eur Respir J, 47, pp. 410-419.
- 2) BATEMAN, E. D., et al. (2006). «*Asthma control can be maintained when fluticasone propionatelsalmeterol in a single inhaler is stepped down*», Journal of Allergy and Clinical Immunology, 117(3), pp. 563-570.
- 3) BEASLEY, R., et al. (2019). «*Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma*», NEngl JMed, 380, pp. 2020-2030.
- 4) CHEUNG, D., VAN KLINK, H.C., AALBERS, R. (2006) «*Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma*», Eur Respir J, 73, pp. 504-510.



- 5) CHUNG, K.F., et al. (2014). «*International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*», Eur Respir J, 43, pp. 343-373.
- 6) GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2024. Disponible en: www.gemasma.com [acceso diciembre 2024].
- 7) GESSNER, C., et al. (2020). «*Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/ mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON)*», Respir Med. 170, pp. 106021.
- 8) GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024. Available from: www.ginastma.org. [acceso diciembre 2024].
- 9) KERSTJENS, HAM., et al. (2020) «*IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study*», Lancet Respir Med, 8(10), pp. 1000-12.
- 10) HANCOX, R.J., et al. (2019). «*Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment*», Respir Med 2000;94: 767–771.
- 11) HARDY, J., et al. (2019). «*PRACTICAL Study Team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial*», Lancet, 394, pp. 919-928.
- 12) HAWKINS, G., et al. (2003). «*Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial*», BMJ 2003 326(7399), pp. 1115.
- 13) HEKKING, P.W., et al (2015). «*The prevalence of severe refractory asthma*», J Allergy Clin Immunol, 135, pp. 896-902.
- 14) HOLGUIN, F., et al. (2020). «*Management of severe asthma: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline*», Eur Respir J, 55, pp. 1900588.
- 15) O'BYRNE, P.M., et al. (2009). «*START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma*», Am J Respir Crit Care Med, 179, pp. 19-24.



- 16) O'BYRNE, P.M., et al (2018). «*Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma*», N Engl J Med 378, pp. 1865-1876.
- 17) PETERS, S.P., et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. (2007). «*Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma*», N Engl J Med, 356, pp. 2027-39.
- 18) PRICE, D.B., et al. (2006). «*Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial*», Allergy, 61, pp. 737-42.
- 19) RABE, K.F., et al (2000). «*Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*», Eur Respir J 2000, 16, pp. 802- 807.
- 20) REDDEL, H.K., et al. (2017). «*Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey*», BMJ Open, 7, e016688, pp.1-12.
- 21) REDDEL, H.K., et al. (2019). «*GINA 2019: a fundamental change in asthma management*», Eur Respir J, 53, pp. 1901046.
- 22) SEBEROVA, E., ANDERSSON, A. (2000) «*Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI*», Respir Med, 94(6), pp. 607-611.
- 23) SUISSA, S., et al. (2000). «*Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma*», N Engl J Med, 343, pp. 332-336.
- 24) ZEIGER R.S., et al. (2005). «*Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial*», Am J Med, 118, pp. 649-57.

