



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Optimizando el abordaje del asma bronquial. Manuel Alcántara Villar (coordinador)

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2023. ISBN: 978-84-7305-396-8. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/7376>

CAPÍTULO 1

LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL ASMA. SEGUIMIENTO Y CONTROL

PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ

*Jefe de Servicio de Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
Prof. Asociado Medicina. Departamento Medicina. Universidad de Sevilla*

1. Introducción

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. En la actualidad entendemos el asma como una *“enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”* (GEMA 5.2). Al ser una enfermedad crónica, incluida en las diferentes estrategias de cronicidad vigentes, el objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de la patología y la prevención del riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones, que pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una carga para la sociedad. Además, es una enfermedad compleja, heterogénea y con una gran variabilidad, lo que genera un enorme impacto para los pacientes, sus familias y la sociedad en general (GINA 2022).

En la actualidad, no disponemos de un tratamiento curativo para el asma a pesar de los grandes avances terapéuticos, salvo en el caso del asma alérgico, en el

que estando indicada la inmunoterapia específica está así lo consiga, por lo que el objetivo fundamental es su control. Todas las recomendaciones, guías y protocolos, establecen el papel de la educación como elemento clave en el manejo y control de esta enfermedad (CANO-DE LA CUERDA, R. 2010, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 2022).

La prevalencia del asma en España se estima en un 5% en adultos y un 10% en la población infantil (GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO EN ASMA 1996). Sin embargo, a pesar de la existencia de tratamientos farmacológicos cada vez más eficaces y seguros, tal como han reflejado en diferentes estudios en nuestro país el grado de control del asma es escaso, reseñándose tasas de control adecuado situadas entre el 13 y el 28% (PRICE, D. 2014).

El control del asma se basa en 3 pilares fundamentales, claramente relacionados interconectados entre sí: evaluar al paciente, ajustar el tratamiento y revisar la respuesta al mismo (GINA 2022).

El control del asma significa el grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas y de los factores de riesgo para evitar una evolución clínica desfavorable.

2. Objetivos del tratamiento del asma bronquial

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, y reducir al máximo la mortalidad (Tabla 1). Estos objetivos pueden ser alcanzados en una amplia mayoría de nuestros pacientes asmáticos con un uso eficiente de los recursos actualmente disponibles en las distintas esferas a emplear.

Debemos entender, por tanto, como control del asma el grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas y de los factores de riesgo para evitar una evolución clínica desfavorable.

El mal control de los síntomas supone una molesta situación para el día a día de los pacientes y un factor de riesgo para presentar exacerbaciones. Los factores

Tabla 1. Objetivos del tratamiento del asma (adaptada GEMA 5.2).

<p>En dominio actual</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevenir síntomas diurnos, nocturnos y ocasionados por ejercicio físico • Empleo de agonistas B2 adrenérgicos de acción corta menos de 2 veces al mes • Mantenimiento de la función pulmonar "normal" para sus características • Vida diaria sin restricciones y manteniendo actividad física • Mantenimiento y de cumplimiento de las expectativas de pacientes y/o familiares
<p>En dominio de riesgo futuro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de exacerbaciones y mortalidad • Minimizar pérdida paulatina de la función pulmonar • Evitar efectos indeseables de la medicación
<p>Evitar la inercia terapéutica</p>

de riesgo son cualquier condicionante que aumenta la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones asmáticas, pérdida de función pulmonar o efectos secundarios de la medicación (MILLER, M. K. 2007). El manejo del asma para el control sintomático y la reducción del riesgo debe incluir:

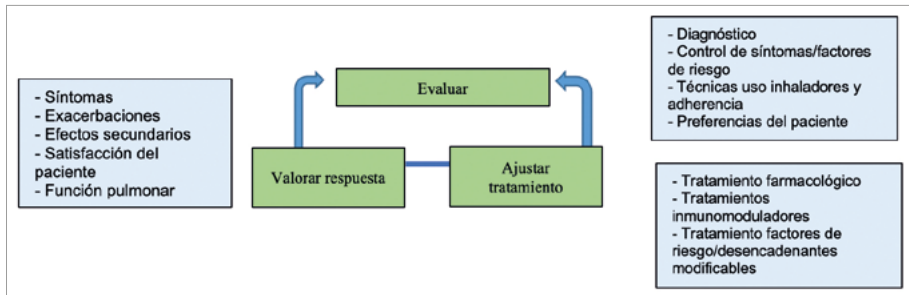
- Tratamiento farmacológico/inmunomodulador (glucocorticoide (ICS), broncodilatadores agonistas betaadrenérgicos de acción prolongada (LABA), broncodilatadores anticolinérgicos de larga acción (LAMA), broncodilatadores agonistas betaadrenérgicos de acción rápida (SABA), inmunoterapia alergenoespecífica (ITA), biológicos, ...).
- Tratamiento de factores de riesgo modificables (autovigilancia de síntomas y/o PEF, evitación de exposición al humo del tabaco, evitación de alimentos en caso de alergia alimentaria confirmada, neuroalérgenos...).
- Tratamientos/estrategias no farmacológicas (consejo de abandono tabáquico, realización de actividad física diaria, técnicas de respiración...).

Para un adecuado control del asma, se seguirá tanto estrategias de forma global como individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado, junto a medidas de supervisión, control ambiental y educación para el asma. (LOUIS-PHILIPPE BOULET 1999) El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, considerando las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, y teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Es necesaria una evaluación periódica del enfermo para determinar el cumplimiento de los objetivos. Debe evitarse la inercia clínica y los factores que la determinan, tanto por parte del paciente, como del profesional y del sistema sanitario.

Hay numerosas evidencias que indican que una elevada proporción de pacientes asmáticos no tiene un buen control de su enfermedad (CAZZOLETTI, L. 2007). En España, donde el correcto control del asma es considerado un objetivo terapéutico (VENNERA, M. C. 2009), existe el mismo problema. Así, en la muestra española del estudio AIRE el 50% de los pacientes consideraba que su asma estaba bien controlada, aunque padecían síntomas graves persistentes (RABE, K.F. 2000). Un adecuado control del asma tiene evidentes efectos sobre la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes y con menores costes socio-sanitarios (BRAMAN, S. S. 2006).

Para la consecución de un buen control de la enfermedad asmática es esencial que el propio paciente, y en su caso los familiares, reciban una adecuada formación sobre el automanejo del asma, debiendo estar incluida la información sobre la enfermedad, nociones sobre el dispositivo inhalador recomendado, la adherencia al tratamiento y todo ello informado verbalmente y por escrito en un “plan de acción”, junto a medidas de autovigilancia y revisiones periódicas (Fig. 1).

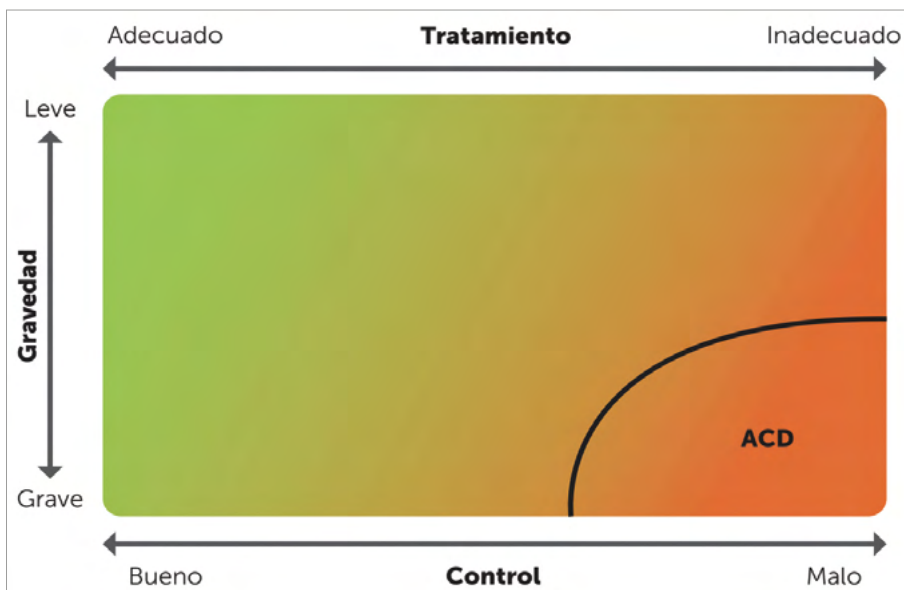
Figura 1. Manejo del asma basado en el control (modificado de FERNÁNDEZ AGUIRRE, C).



2.1 Control del Asma y su evaluación

Consideramos como control del asma el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento (STOLOFF, S. W. & BOUSHEY, H. A. 2006), TAYLOR D.R. 2008), reflejando en buena medida la idoneidad del tratamiento del asma. Figura 2

Figura 2. Relación entre la gravedad y el control en el asma.
(Tomado de GEMA 5.2).



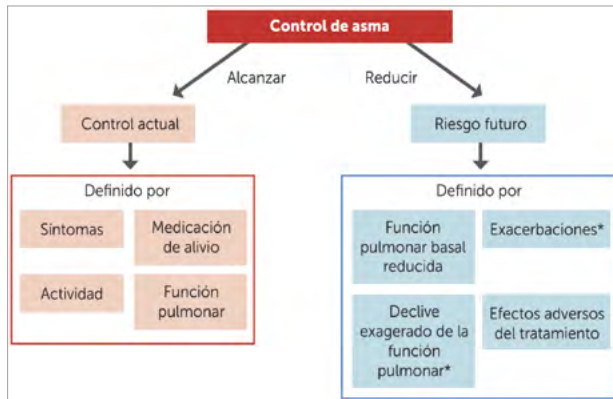
Siguiendo la clasificación de asma, basada en el control (GEMA 5.2), el asma puede o clasificar en: *asma bien controlada*, *asma parcialmente controlada*, y *asma mal controlada*, tabla 2.

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos.
(Adaptada GEMA 5.2).

	Bien controlada (Todos)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días/mes	>2 días/mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitaciones de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad medicación de rescate (SABA)	Ninguna o ≤ 2 días/mes	>2 días/mes	
Función pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ • PEF 	$\geq 80\%$ teórico $\geq 80\%$ del mejor valor personal	$\geq 80\%$ teórico $\geq 80\%$ del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

Pero debemos tener en cuenta que habrá de valorarse que el control cuenta con dos dominios fundamentales: por una parte, las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (control actual) y, por otra, sus posibles consecuencias (riesgo futuro), mostrado en la figura 3.

Figura 3. Dominios y factores de riesgo que determinan el grado de control del asma.
Tomada GEMA 5.2.



Para evaluar el grado de control de asma y siguiendo su definición, es necesario utilizar un conjunto de herramientas (BATEMAN E.D. 2004). La herramienta fundamental para esta evaluación del control del asma es la revisión médica continuada de seguimiento. En cada una de las revisiones se evaluarán los dominios control actual y riesgo futuro de exacerbaciones, la posible existencia de obstrucción fija al flujo aéreo y de efectos adversos asociados al tratamiento y, por último, y de importancia capital, la adhesión terapéutica, incluyendo un recuerdo del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

En la práctica clínica habitual empleamos para la evaluación del dominio de control actual diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos y con validación para nuestro país está el Test de Control del Asma (ACT) (VEGA J.M. 2007). y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) (PICADO C. 2008). La validación para el ACT es más detallada para su uso en la

clínica diaria, con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con un asma bien controlada, una puntuación entre 19 y 16 con un asma parcialmente o no bien controlada, y una puntuación igual o inferior a 15 con un asma mal controlada. También el ACQ está validado para nuestro país y con unos puntos de corte, basados en práctica clínica real, siendo la puntuación para el asma bien controlada $< 0,5$, entre $0,5$ a $0,99$ para el asma parcialmente controlada y ≥ 1 , para el asma mal controlada. En casos de asma mal controlada tienen una menor usabilidad y fiabilidad.

Los factores asociados al riesgo de sufrir exacerbaciones incluyen la presencia de síntomas no controlados y el antecedente de exacerbaciones graves y pueden incrementar dicho riesgo aún en ausencia de estos dos (Tabla 3). La determinación de biomarcadores de inflamación tipo 2 puede ayudar al fenotipado y a la estratificación del riesgo del paciente asmático, teniendo en cuenta que la eosinofilia en sangre (VEDEL-KROGH S. 2017), o en esputo (BELDA J. 2001) y una FENO elevada en un paciente que recibe glucocorticoide inhalado (ZEIGER R.S 2011), constituyen factores adicionales de riesgo aumentado de exacerbaciones.

Tabla 3. Principales factores de riesgo para presentar exacerbaciones (Tomado de GEMA 5.2).

<ul style="list-style-type: none"> - Sin control actual: ACT < 20 o ACQ $> 1,5$. - Antecedente de exacerbaciones: ≥ 1 exacerbación grave en el último año o historia de asma casi mortal. - No utilización de esteroide inhalado: ausencia de prescripción, baja adhesión o errores críticos con el dispositivo. - Uso excesivo de medicación rescate: ≥ 3 inhaladores al año (≥ 2 inhalaciones al día). - Inflamación tipo 2: eosinófilos en sangre/esputo aumentados, FE_{NO} elevada. - Función pulmonar: FEV₁ basal bajo, reversibilidad con el broncodilatador. - Problemas psicosociales, bajo nivel socioeconómico. - Exposiciones: humo del tabaco, alérgenos, polución. - Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, embarazo.

En el paciente con asma grave, se ha recomendado el ajuste del tratamiento con glucocorticoide inhalado, teniendo en cuenta la determinación de eosinófilos en esputo o FENO, ya que dicha estrategia se asocia con un menor riesgo de exacerbaciones, si bien no tiene efecto sobre los síntomas o la función pulmonar (PETSKY HL 2018). La espirometría basal forzada es otra herramienta que

puede ayudar en la evaluación del control futuro de la enfermedad, pues un valor basal bajo del FEV1, especialmente si es < 60 % (LIU, Y. 2013), y se acompaña de la presencia de reversibilidad (FERRER M. 2017), han sido identificados como factores que aumentan el riesgo de exacerbaciones.

El control debe evaluarse en cada revisión médica realizada. Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control (incluyendo los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar). Por lo tanto, el grado de control determinará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, según los pasos o escalones terapéuticos que se muestran en el apartado correspondiente.

Una vez analizado cómo es la situación actual del asma, preferentemente en nuestro país, y que entendemos por control y su evaluación, vamos a analizar cómo debe establecerse en plan para el adecuado control actual y evitar riesgos a futuro. Para ello abordaremos en plan de tratamiento farmacológico, el plan para abordar los factores de riesgo modificables y finalmente los Tratamientos/estrategias no farmacológicos.

3. Tratamiento del asma bronquial

3.1 Tratamiento farmacológico

El abordaje del tratamiento del asma debe de realizarse con una visión global, estando consensuado entre el médico y el paciente/familia, estando planteados de forma clara los objetivos a conseguir, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. Establecer de forma clara 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 (BLAKEY J.D. 2013). El tratamiento, de todo paciente asmático, debe ajustarse de forma continua, con el objetivo del control en todo momento de la enfermedad. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe evaluarse de forma objetiva, que se trate al paciente para alcanzar el control, y que se le revise periódicamente para mantenerlo ((Figura 4). 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.

Figura 4. Modelo GEMA 5.2 de ajuste del tratamiento en función del grado de control.



En casos de asma controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento debe reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control (BATEMAN E.D. 2006). Se dispone de un sistema de puntuación sencillo, que aglutina la información de diferentes variables clínicas (ACT, exacerbaciones previas) y funcionales (valores espirométricos), para establecer el riesgo tras el descenso del tratamiento en pacientes con asma controlada (PÉREZ DE LLANO L. 2019).

De forma habitual solemos clasificar a los *fármacos* para tratar el asma como *de control o mantenimiento*, y de *alivio*, también llamados “*de rescate*”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse de forma continua durante largos periodos y comprenden a los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA: formoterol, salmeterol, indacaterol, vilanterol), los antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA: tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio) y los fármacos biológicos (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Los medicamentos empleados como rescate o alivio en el asma se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (tabla 4) y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Se pueden considerar también las combinaciones budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol, utilizadas a demanda, como medicamentos de alivio.

Tabla 4. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados.
(Tomado GEMA 5.2).

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (min.)		
	Inhalador Md	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-24	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	180-240	1440
Indacaterol	-	125	5	120-240	1440

Siguiendo las directrices actuales, para un adecuado tratamiento y control del asma, se establece el tratamiento escalonado de esta en función de la gravedad. Tanto la GINA como la GEMA establecen unos escalones similares, pero dado que la GEMA es una guía de consenso española, multivisión validada por distintas especialidades y pacientes, vamos a seguir el esquema terapéutico de esta (Figura 5).

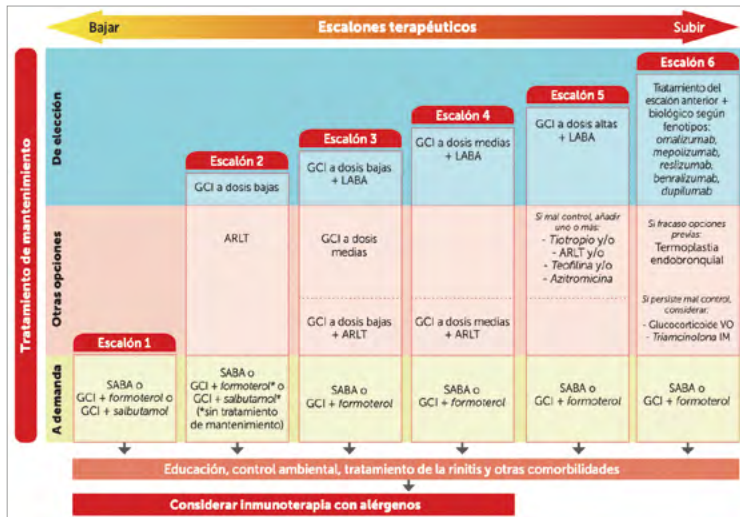
La vía inhalatoria debe ser, en función del mayor depósito pulmonar (DOLOVICH M.B. 2011) y menores efectos secundarios, la de elección para la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento del asma bronquial.

Se recomienda el uso de cámaras espaciadoras cuando se usen pMDI. Su uso evita el problema de la coordinación, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial, reduce el depósito de partículas del fármaco en la orofaringe, disminuye la tos y la posibilidad de candidiasis oral (que puede asociarse al uso de GCI), disminuye la biodisponibilidad sistémica y, en consecuencia, el riesgo de efectos sistémicos (VINCKEN W. 2018).

Todos los profesionales sanitarios, de cualquier nivel y profesión, implicados en la atención de pacientes con asma deben estar formados en las técnicas de inhalación de cada uno de los dispositivos. De igual manera deberían estar implicados en la instrucción y revisión de la técnica de inhalación.

Se debería controlar periódicamente al paciente en el uso del dispositivo de inhalación prescrito y corrigiéndole los posibles errores. En aras de conseguir la máxima cumplimentación y adhesión al tratamiento se debería utilizar un único tipo de dispositivo y a ser posible incluir en un único dispositivo toda la medicación inhalada necesaria. Tras la instrucción en el uso del dispositivo, se debería entregar al paciente un folleto/QR con la técnica e informarle sobre dónde localizar vídeos con demostraciones de la técnica correcta. En cada una de las visitas de revisión médica o de consulta de enfermería se deben comprobar la técnica de inhalación empleada por el paciente.

Figura 5. Tratamiento escalonado del asma bronquial. (GEMA 5.2).



3.2 Inmunoterapia alergenoespecífica (ITA)

La inmunoterapia alergenoespecífica consiste en la administración de alérgeno/ alérgenos, a los que el paciente es alérgico y clínicamente relevante, con el objeto

de producir la tolerancia ante ulteriores contactos con dicho/s alérgenos. Actualmente podemos emplear tanto la vía subcutánea (ITAsc) como la sublingual (ITAsl).

La ITAsc eficaz para el asma alérgica desde el escalón terapéutico 1, asma leve intermitente, siempre que se asocie de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia (AGACHE I. 2019). Per se, la ITAsc, estaría indicada en aquellos casos de asma bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados (ABRAMSON M.J. 2010), y se evite el uso de mezclas complejas PITSIOS C. 2015). Hay que aclarar con respecto al tema de mezclas complejas que esta recomendación se basa en evidencias realizadas con extractos denominados nativos y que en la actualidad se están imponiendo los extractos modificados, que aportan un mantenimiento del efecto inmunogénico tienen reducida su actividad alérgica. Así mismo han demostrado reducción de la actividad proteasa que lleva pareja la posibilidad de poder emplear mezclas de las denominadas no homogéneas o complejas (CARNES J. 2018, CALZADA RYCOTE D. 2020, FROILÁN MUÑOZ S. 2014).

La inmunoterapia subcutánea no debe prescribirse a pacientes con asma alérgica en grado grave y en la no controlada, por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales (VIRCHOW J.C. 2016). No obstante, una vez estabilizado el paciente, según el tratamiento escalonado del asma (GEMA 5.2) y su pauta en escalera, y si es evidente la relación causa efecto de la etiología alérgica en la clínica de la persona asmática, se instaura la ITA.

La ITA en todo paciente debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tipo de tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción, preferentemente en el caso de la ITAsc.

Una alternativa a la vía subcutánea de la ITA es la inmunoterapia sublingual, que ha mostrado que, en comprimidos o liofilizado oral, es capaz de reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate y mejorar el control en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica (OLAGUIBEL J.M. 2005, LIN S.Y. 2013). Las dosis empleadas en la ITAsl son muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea.

La inmunoterapia sublingual en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico reglado de mantenimiento, es capaz de disminuir el número de exacerbaciones moderadas a graves (VIRCHOW J.C. 2016) y mejorar el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad. Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada (AGACHE I. 2019). Hasta hace bien poco no existían estudios comparativos sobre el coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional. Recientemente han comenzado a aparecer estudios que demuestran que la AIT es rentable en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma en comparación con el tratamiento farmacológico estándar solo. Es probable que se subestime la magnitud de la rentabilidad de la AIT porque la mayoría de los estudios consideraron los costos durante el tratamiento y no los beneficios a largo plazo o los efectos preventivos o profilácticos de la AIT (COX L.S 2019, DHAMI S. 2017).

3.3 Inmunoterapia inespecífica: Fármacos biológicos

En los casos de asma grave, escalón 5 GEMA, (GEMA 5.2) estaría indicado iniciar tratamiento con medicación inmunomoduladora inespecífica, los fármacos biológicos, asociada a las restantes medidas terapéuticas. Estos fármacos tienen un perfil antiinflamatorio e inmunomodulador importante, debiendo ser empleados en función del fenotipo del asma que presente el paciente (GEMA 5.2) (Tabla 5).

Tabla 5. Fenotipos de asma grave (adaptado GEMA 5.2).

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Clinica alérgica + sensibilización alérgenos	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos/neutrófilos esputo	GCO Omalizumab Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis cónica/pólipos nasales EREA Corticodependiente o insensible GCO	Eosinófilos en sangre y esputo IL5 Leucotrienos	Antagonistas leucotrienos Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
No T2	FEV ¹ reducido Atrapamiento aéreo Tabaquismo (antecedentes)	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación Th17 IL8	Azitromicina

Las indicaciones, actuales, de estos fármacos las reseñamos en la Tabla 6. A diferencia de lo que ocurre con la ITA, que su efecto es mantenido, los datos hasta la fecha indican que su efecto, en el tiempo, se reduce paulatinamente tras su retirada.

Tabla 6. Biológicos en asma bronquial grave (adaptado de GEMA 5.2).

Biológico (AGNC)	Indicación (IPT)	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos	Administración
Omalizumab	> 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos con IgE entre 30-1500 UI/ml y FEV1 < 80%	Unión a IgE circulante impidiendo la unión al receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE	Reducción de exacerbaciones del 34 %, pero no mejoría en síntomas, CVRS y función pulmonar en	Reacciones en punto de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE. Autoadministración*
Mepolizumab	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloqueo de IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar. Reduce dosis de GCO de mantenimiento Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	6-11 años: 40 mg c/4 semanas ≥ 12 años: 100 mg c/4 semanas Autoadministración*
Reslizumab	> 18 años con AGEo en tratamiento con GCI a dosis altas más otro controlador con Eo ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Unión al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 Eo y ≥ 1 exacerbaciones en el año anterior del 54 %	Elevación de CPK en sangre	3 mg/kg vía IV c/4 semanas En hospital de día
Benralizumab	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la Fa del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por Ac.) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 Eo y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57 %; y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad.	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes) Autoadministración*

Dupilumab	> 12 años con asma grave con marcadores T2 (Eos \geq 300 o FENO \geq 25 ppb) o	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto)	Reducción de exacerbaciones graves del 50 % y mejoría de función pulmonar Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sanore transitoria	Dosis inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/ 2 semanas (asma grave corticodependiente o con dermatitis atópica asociada. Autoadministración*
------------------	--	--	---	--	---

3.4. Abordaje de los factores de riesgo modificables

3.4.1. Alergia y asma

La presencia de atopia personal y familiar, en niños, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de asma (BALEKIAN D.S. 2017). Por eso siempre debe ser evaluada la etiología alérgica, demostrar su relación causa efectos y actuar en consecuencia.

En el asma de etiología alérgica se deben considerar recomendaciones específicas, tanto desde el punto de vista de las **medidas de evitación/desalergenización**, como de tratamiento inmunomodulador específico con la **Inmunoterapia alergenoespecífica (ITA)**, que previamente hemos abordado, una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente.

Las **medidas de evitación**. Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, no han mostrado eficacia, ni siquiera para reducir los niveles de exposición (WOODCOCK A. 2003, GOTZSCHE P.C. 2008).) aunque algún estudio, en niños y adolescentes con asma alérgica por ácaros, el uso de fundas de colchón impermeables ha mostrado ser eficaz en la prevención de exacerbaciones.

Por contra las intervenciones específicas combinadas (fundas impermeables, aspiradores y purificadores de aire en el dormitorio ambos con filtro HEPA, etc...) han proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica (LEAS B.F. 2018).

3.4.2. Tabaquismo

Las personas asmáticas y fumadoras presentan síntomas más graves, una respuesta peor al tratamiento con GCI, incluso en pacientes con asma leve y una pérdida acelerada de la función pulmonar (LAZARUS S.C. 2007, JAMES

A.L. 2005) por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico (CLEARIE K.L. 2012).

Dada la evidencia acumulada sobre la influencia en el desarrollo y/o dificultad en el control del asma por los contaminantes ambientales, la exposición activa/pasiva al humo de tabaco, es básico la evitación de ambos y que el paciente, fumador, abandone el tabaquismo, incluida la exposición pasiva al humo de los cigarrillos electrónicos. Para ello, se debe informar al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabitación (JIMÉNEZ C.A. 2003), y el uso del vapeo como un método para conseguir la deshabitación tabáquica (BALS R. 2019, CHRISTIANI D.C. 2019).

3.4.3. Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal y la neumocócica no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma.

Aún sin evidencia contrastada y la postura expresada en diversos documentos de consensos internacionales, nacionales y el mismo Sistema Nacional de Salud recomiendan la administración de la vacuna antigripal en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños, y la antineumocócica en pacientes con asma grave (PICAZO J.J. 2013).

3.4.4. Azitromicina

Se emplea, de forma individualizada, en pacientes con AGNC de perfil noT2, por su efecto inmunomodulador, los macrolidos en sentido amplio y de manera controvertida, se emplean en el asma, con resultados dispares (KEW K.M. 2015, HILES S.A. 2019).

3.4.5. Termoplastia bronquial

Consiste en un procedimiento broncoscópico, empleado en pacientes no controlados y con fenotipo inflamatorio noT2, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica y se aplique en centros con experiencia. Consigue reducir la capa muscular lisa bronquial mediante aplicación de calor por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, del control y una reducción de las exacerbaciones (CHUPP G. 2017).

4. Educación en asma

4.1 Objetivos

La educación en asma consiste en la adquisición y mantenimiento de conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan implicarse activamente en su tratamiento. Su principal objetivo es mejorar la adhesión terapéutica del paciente. Otros objetivos son transmitir la información básica, formar convenientemente en las técnicas y métodos de autocontrol, conseguir el mejor control posible del asma y, en consecuencia, reducir los costes sanitarios (ERNST P. 1996).

En el abordaje terapéutico del paciente con asma bronquial la educación es un elemento básico e indispensable del manejo integral de la enfermedad, ya que reduce el riesgo de padecer una exacerbación, aumenta su calidad de vida y disminuye los costes sanitarios (BATEMAN E.D. 2004, BRITISH THORACIC SOCIETY 2014). A través de la educación, además, se debe potenciar el autocontrol del paciente. Un autocontrol apoyado por un profesional sanitario reduce el número de consultas, las exacerbaciones y mejora la calidad de vida sin aumentar los costes (PINNOCK H. 2017).

Todo programa educativo debe ser personalizado y tener en cuenta distintas dimensiones: análisis de las necesidades del paciente, motivación, receptividad a propuestas, negociación de competencias a adquirir, mantenimiento en el tiempo, elección de contenidos, de los métodos pedagógicos y evaluación de los efectos.

4.2 Conocimientos y habilidades

Un programa educativo debe contemplar dos grandes aspectos: transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades y competencias (tabla 7).

Siempre habrá que conocer y adaptar el plan a cada paciente, a las necesidades, sus conocimientos previos, sus creencias (AHMED S. 2018), su edad, la gravedad del asma que padece y el grado de implicación necesario en su autocontrol y tratamiento.

El plan de las intervenciones debe reflejar: autocuidados por síntomas o monitorización del PEF, planes de acción escritos y revisión regular del control del asma, del tratamiento y de las habilidades por parte del personal sanitario (KUHN L. 2015).

Tabla 7. Información y habilidades básicas que debe adquirir el paciente asmático.
GEMA 5.2.

1. Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo, aunque no tenga molestias.
2. Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción.
3. Diferenciar los fármacos "controladores" de la inflamación, de los "aliviadores" de la obstrucción.
4. Reconocer los síntomas de la enfermedad.
5. Usar correctamente los inhaladores.
6. Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes.
7. Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF).
8. Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida del control).
9. Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación.

Las intervenciones deben contemplarse en un plan de acción plasmada de forma verbal y por escrito, ya que si no son así realizadas son menos efectivas. Las acciones sólo informativas son inefectivas. Sobre las habilidades a conseguir, se le formará en la toma de la medicación prescrita, en particular en la técnica de los dispositivos de inhalación que utilice; en el reconocimiento de las agudizaciones y cómo actuar precozmente; y en la evitación de los desencadenantes alergénicos (MELANI A.S. 2011). Ante situaciones que solo conlleven intervenciones educativas mínimas (miniplán de acción, conductas de evitación y revisión de técnica de inhalación), han mostrado eficacia si se realizan en cada una de las visitas a los profesionales sanitarios, de forma reiterativa. en las visitas de seguimiento (PLAZA V. 2015).

4.3 Plan de acción

Entendemos como plan de acción al conjunto de instrucciones escritas de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad y control de su asma y el tratamiento habitual prescrito. Este debe estar presente siempre en un programa educativo en enfermedades crónicas como es el caso del asma. Su principal objetivo es la detección precoz del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión. El grado de control, en los que se basará el plan de acción, se evaluará en función de la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos, o mediante el registro domiciliario diario del PEF,

dependiendo de las preferencias del paciente y/o del médico (DOUGLASS J. 2022, REDDEL H.K. 2004).

El plan de acción debe constar de dos partes básicas: el tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las acciones a realizar en caso de deterioro del asma (Tablas 8 y 9). Éste se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias.

4.4 Adhesión terapéutica

La adhesión del paciente a su tratamiento es un factor crítico para alcanzar y mantener el control de la enfermedad. Es uno de los puntos críticos en la mayoría de las enfermedades crónicas, como es el caso del asma. Se estima que en el asma no supera el 50% (BOZEK A. 2010, BINGHAM Y. 2020). Una baja adhesión se asocia a un aumento de la morbimortalidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios (JENTZSCH N.S. 2012).

La adhesión al tratamiento se debe valorar en cada visita mediante un método validado razonablemente fiable. Entre éstos figura el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), la retirada en farmacia de la medicación o con la combinación de ambos. La baja adhesión o cumplimiento puede ser ocasionado por tres tipos de pacientes: el errático (olvida tomar la medicación), el deliberado (no la toma porque no quiere), y el involuntario (por desconocimiento de la enfermedad o de su tratamiento).

El programa de educación deberá incorporar la determinación del nivel de adhesión y promover las oportunas medidas correctoras en caso de baja adhesión y adaptarlas al tipo de paciente incumplidor. La participación del paciente en la elección del inhalador proporciona una mayor adhesión terapéutica y control de la enfermedad. Por ello, se le debe implicar en la elección del dispositivo de inhalación.

Junto a la educación en el sector sanitario no debemos olvidar que muchos de los pacientes asmáticos son niños y/o adolescentes y la educación en el sector educativo, sobre aspectos de la enfermedad asmática son esenciales. De igual manera en el sector de las oficinas de farmacias se debe hacer hincapié para el mantenimiento y reforzamiento de las medidas educativas implantadas en la población asmática. En ambos sectores la realización de talleres formativos son una acción a destacar.

Tabla 8. Plan estándar cuidados en asma. (GEMA 5.2).

I. TRATAMIENTO HABITUAL	
1.- Tomar diariamente _____	
2.- Antes del ejercicio tome _____	
II. CUÁNDO DEBE INCREMENTAR SU TRATAMIENTO	
1. Valoración del grado de control de su asma	
¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma?	No Sí
¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma?	No Sí
¿Le despierta el asma por la noche?	No Sí
¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día?	No Sí
Si utiliza su medidor de flujo (PEF), ¿los valores son inferiores a _____?	No Sí
<i>Si ha respondido Sí en tres o más de las preguntas, su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual</i>	
2. Cómo se incrementa el tratamiento	
Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente: _____ (Escriba el aumento del nuevo tratamiento)	
Mantenga este tratamiento durante _____ días (especifique el número).	
3. Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital	
Llame a su médico/hospital _____ (Dar los números de teléfono)	
Si su asma no mejora en _____ días (especificar el número)	
_____ (Líneas de instrucciones complementarias)	
4. EMERGENCIA: pérdida grave del control de su asma	
Si tiene una crisis tan grave de ahogo que sólo puede hablar con frases cortas.	
Si tiene una crisis grave de ahogo o asma.	
Si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora.	
1. Tome de 2 a 4 pulsaciones _____ (broncodilatador de rescate)	
2. Tome _____ mg de _____ (glucocorticoides por vía oral)	
3. Solicite ayuda médica: acuda a _____; Dirección _____; Llame al teléfono _____	
4. Continúe usando su _____ (broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica	

Tabla 9. Miniplan de acción para pacientes con asma (GEMA 5.2).

<p>ANVERSO</p> <p>Nombre _____</p> <p>Fecha _____</p> <p>Si en las últimas 24 horas su asma ha empeorado, por haber presentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ahogo o pitos más de dos veces, o - Ahogo o pitos durante la noche anterior, o - La necesidad de tomar su inhalador de rescate más de dos veces <p>Aumente el tratamiento de la siguiente forma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumente _____ y manténgalo durante _____ días. 2. Si no mejora, inicie _____ (prednisona) 30 mg. 1 comprimido al día, y manténgalo durante _____ días (máximo 3-5)*. 3. Si no mejora, solicite visita con su médico. 	<p>REVERSO</p> <p>Los 4 consejos básicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica. Por eso no deje de tomar diariamente el tratamiento de mantenimiento o habitual y a las dosis acordadas. Es la mejor forma de prevenir crisis o ataques de asma. 2. No fume, ni esté en presencia de otras personas fumando. 3. Si pierde el control de su asma, ¡actúe! Si dispone de un plan de acción, aplíquelo; si no, solicite ayuda médica. 4. Si padece alergia (ácaros, mascotas, pólenes, etc.), evite su exposición. 5. Si repite uso de cortisona*...
--	---

5. Bibliografía

- 1) ABRAMSON M.J. et al (2010). «Injection allergen immunotherapy for asthma», *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (8):CD001186.
- 2) AGACHE I. et al (2019). «EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma», *Allergy* 74, pp. 855-73
- 3) AHMED S. et al (2018). «Interventions to enhance the adoption of asthma selfmanagement behaviour in the South Asian and African American population: A systematic review», *NPJ Prim Care Respir Med* 28, pp. 5
- 4) BALS R, et al (2019). «Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society», *Eur Respir J* 31 pp. 53. doi: 10.1183/13993003.01151-2018.
- 5) BALEKIAN DS, et al (2017). «Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5, pp. 92-6.
- 6) BATEMAN E.D. et al (2004). «Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-44.
- 7) BATEMAN E.D. et al (2006). «Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down», *J Allergy Clin Immunol*. 2006 117, pp. 563-70
- 8) BELDA J. et al (2001). «Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up», *Chest* 119, pp. 1011-7
- 9) BINGHAM Y. et al (2020). «Electronic adherence monitoring identifies severe preschool wheezers who are steroid responsive», *Pediatric Pulmonology* 55(9), pp. 2254-60
- 10) BLAKEY J.D. et al (2013). «Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm», *Prim Care Respir J* 22, pp. 344-52.
- 11) BOZEK A., JARZAB J. (2010). «Adherence to asthma therapy in elderly patients», *J Asthma*. 2010; 47: 162-5.
- 12) BRAMAN, S. S. (2006). «The Global Burden of Asthma», *Chest*. [Online] 130 (1), pp. 4S-12S.

- 13) BRITISH THORACIC SOCIETY (2014). «British guideline on the management of asthma. Thorax 69 (1), pp. 1-192
- 14) CANO-DE LA CUERDA, R. et al. (2010). «Effectiveness of therapeutic education and respiratory rehabilitation programs for the patient with asthma», Archivos de bronconeumología (English ed.), [Online] 46 (11), pp. 600–606.
- 15) CALZADA RICOTE, D et al (2020). «Caracterización y viabilidad in vitro de mezclas de extractos despigmentados polimerizados con Alternaria alternata», J Investig Allergol Clin Immunol 30, Supplement 1, pp. 196
- 16) CARNES J. et al (2018). «Allergoids for Allergy Treatment. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 12(2), pp. 110-119. doi: 10.2174/1872213X12666180221155908
- 17) CAZZOLETTI, L. et al. (2007). «Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study», Journal of allergy and clinical immunology, [Online] 120 (6), pp. 1360–1367.
- 18) CHUPP G et al (2017). «Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies», Eur Respir J 50(2): 1700017. doi: 10.1183/13993003.00017-2017
- 19) CHRISTIANI DC. (2019) «Vaping-Induced Lung Injury», N Engl J Med 6. doi: 10.1056/NEJMe1912032
- 20) CLEARIE KL et al (2012),. «Fluticasone/Salmeterol Combination Confers Benefits in People With Asthma Who Smoke», Chest 141, pp. 330-8.
- 21) COX L.S et al (2019). «The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma», Immunol Allergy Clin North Am 40(1), pp. 69-85. doi: 10.1016/j.iac.2019.09.003.
- 22) DHAMI S, et al (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis», Allergy 72 (12), pp. 1825-1848. doi: 10.1111/all.13208. Epub 2017 Jul 6.
- 23) DOLOVICH M.B. DHAND R. (2011). «Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use», Lancet 377, pp. 1032-45
- 24) DOUGLASS J. et al (2022). «A qualitative study of action plans for asthma», BMJ 324(7344), pp. 1003.

- 25) ERNST P. et al (1996). «Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations», *Can Respir J* 3, pp. 89-100
- 26) FERNÁNDEZ AGUIRRE, C et al. El control clínico en asma. Medidas. Programas de educación», en Soto Campos, J.G. (editor) *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. 3ª edición. Disponible en www.neumosur.net/publicaciones/ebooks
- 27) FERRER M. et al (2017). «Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? », *Respir Med* 126, pp. 26-31.
- 28) FROILÁN MUÑOZ, S. et al (2014). «Optimización y caracterización del proceso de polimerización de *Dermatophagoides pteronyssinus* modificado químicamente con glutaraldehído», *dianas* 3 (1): e20140907 – 1
- 29) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.2 (2022). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. URL: <http://www.gemasma.com>.
- 30) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2022). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- 31) GOTZSCHE PC, JOHANSEN HK (2008). «House dust mite control measures for asthma: systematic review», *Allergy* 63, pp. 646-59
- 32) GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO EN ASMA (1996). «Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España», *Med Clin (Barc)*, 106, pp. 761-7
- 33) HILES SA. Et al (2019). «Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations?», *An individual participant data meta-analysis*, *Eur Respir J* 54(5): 1901381. doi: 10.1183/13993003.01381-2019. PMID: 31515407.
- 34) JAMES AL, et al (2005). «Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 109-14.
- 35) JENTZSCH N.S. et al (2012). «Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med*. 2012; 106: 338-43.
- 36) JIMÉNEZ CA et al (2003). «Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso», *Arch Bronconeumol* 39, pp. 35-41

- 37) KEW KM, et al (2015). «Macrolides for chronic asthma», *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD002997.
- 38) KUHN L. et al (2015). «Planning for Action: The impact of an asthma action plan decision support tool integrated into an electronic health record (EHR) at a large health care system», *J Am Board Fam Med* 28, pp. 382-93.
- 39) LAZARUS SC et al. (2007) «Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 175, pp. 783-90
- 40) LEAS BF, et al. (2018). «Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, pp. 1854-69.
- 41) LIN SY, et al. (2013) «Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review», *JAMA* 309, pp. 1278-88
- 42) LIU, Y. et al (2013). «Correction: Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials», *PloS one*, [Online] 8 (6), .
- 43) LOUIS-PHILIPPE BOULET et al. (1999) . «Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Report», *Canadian Medical Association journal (CMAJ)* 161 (11), pp. S1–S12.
- 44) MELANI A.S. et al (2011). «Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control», *Respir Med* 105, pp. 930-8
- 45) MILLER, M. K. et al. (2007). «Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations», *Respiratory medicine* [Online] 101 (3), pp. 481–489.
- 46) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 3 (NAEP EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2015. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/Asthma-Needs-Assessment-Report.pdf.
- 47) OLAGUIBEL JM, ÁLVAREZ MJ (2005). «Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis», *J Investig Allergol Clin Immunol* 15, pp. 9-16.

- 48) PÉREZ DE LLANO L. et al (2019). «A Simple Score for Future Risk Prediction in Patients with Controlled Asthma Who Undergo a Guidelines-Based Step-Down Strategy», *J Allergy Clin Immunol Pract* 7, pp. 1214-21.e3
- 49) PETSKEY H.L. et al (2018). «Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis», *Thorax* 73, pp. 1110-9
- 50) PICADO C. et al (2008). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire», *Clin Ther* 30, pp. 1918-31.
- 51) PICAZO J.J. et al (2013). «Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base», *Rev Esp Quimioter* 26, pp. 232-52.
- 52) PINNOCK H. et al (2017). «Systematic meta-review of supported self-management for asthma: A healthcare perspective», *BMC Med* 15, pp. 64
- 53) PITSIOS C. et al (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper», *Allergy* 70, pp. 897-909
- 54) PLAZA V. et al (2015). «A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life», *Eur Respir J* 46, pp. 1298-1307
- 55) PRICE, D. et al. (2014). «Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey», *NPJ primary care respiratory medicine* [Online] 24 (1), pp. 14009–14009.
- 56) RABE, K.F. et al (2000). «Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study», *Eur Respir J*, 16, pp. 802-807
- 57) REDDEL H.K. et al (2004). «When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? », *Thorax* 59, pp. 922-924
- 58) STOLOFF, S. W. & BOUSHEY, H. A. (2006). «Severity, control, and responsiveness in asthma», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 117 (3), pp. 544–548.
- 59) TAYLOR D.R. et al (2008). «A new perspective on concepts of asthma severity and control», *Eur Respir J* 32(3), pp. 545-54.
- 60) VEDEL-KROGH S. et al (2017). «Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study», *Clin Chem* 63, pp. 823-32
- 61) VEGA J.M. et al (2007). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT)», *J Asthma* 44, pp. 867-72

- 62) VENNERA, M. C. et al. (2009). «Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes», *Archivos de bronconeumología* 45 , pp. 2–35.
- 63) VINCKEN W. et al (2018). «Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? », *ERJ Open Res* [Internet]. 4(2). pii: 00065-2018. doi: 10.1183/23120541.00065-2018. eCollection 2018 Apr
- 64) VIRCHOW JC, et al (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial», *JAMA* 15 (16), pp. 1715-25
- 65) WOODCOCK A, et al (2003). «Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma», *N Engl J Med* 349, pp. 225-36.
- 66) ZEIGER R.S. et al (2011). «Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids», *J Allergy Clin Immunol* 128, pp. 412-4.