

ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía

Estrategias prácticas para combatir las enfermedades alérgicas. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).
Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2024. ISBN 978-84-7993-414-9 (Edición PDF web).

Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/8672>

CAPÍTULO 5

ASMA ALÉRGICA: LO QUE TODO MÉDICO DEBE SABER

JOSÉ MARÍA VEGA CHICOTE

Especialista en Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga

1. Introducción

El asma, del latín: *asthma*, y este del griego: ἄσθμα «jadeo». (RAE. 2023), es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se manifiesta en los pacientes como episodios de disnea, tos, sibilantes y opresión torácica variables.

Clásicamente, se define 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 5.3 Guía Española para el Manejo del Asma. 2023).

2. Epidemiología, incidencia, prevalencia, morbimortalidad

El asma es un problema sanitario importante en todo el mundo. La prevalencia del asma ha aumentado en las últimas décadas, con una tendencia a la estabilización en los últimos años, esto ha sido debido al aumento de la incidencia del asma alérgica con una disminución en otros tipos de asma. El coste para las sociedades

de esta enfermedad tan frecuente es muy importante y va en aumento. Una reciente actualización del estudio Global Burden of Disease cifra en 333 millones (160 millones de hombres y 173 millones de mujeres) las personas con asma en el mundo. Se trata de la enfermedad más frecuente en la infancia. (GBD. 2015).

La falta de una definición precisa y universalmente aceptada de la enfermedad complica enormemente la realización de comparaciones entre las prevalencias comunicadas en diferentes estudios. El asma está presente en todos los países, independientemente de su grado de desarrollo, aunque la mayoría de las muertes relacionadas con asma tienen lugar en lugares con ingresos bajos y medios bajos.

El estudio de la incidencia del asma presenta una dificultad añadida, la necesidad de realizar estudios de cohortes. Los resultados son muy diversos y varían en función de factores geográficos y de la edad de los sujetos estudiados. Se estima la incidencia de asma en adultos de 4,6 a 5,9 cada 1.000 mujeres/año y de 3,6 a 4,4 cada 1.000 hombres/año (VARGAS, MH. 2009). En el estudio ISAAC la incidencia de asma en niños osciló entre 8,2 y 15,69 por 1.000 personas/año (CARVAJAL-UREÑA, I. 2005).

La prevalencia oscila en los distintos estudios mundiales entre el 2 y el 15% (ECRHHS. 2002). En España, también hay gran disparidad dependiendo de los tipos de estudios y las distintas poblaciones, pero se asume que entre un 3 y un 7% de los adultos españoles tiene asma, aumentando la cifra en menores de 6 años: 5 - 10%. (URRUTIA, I. 2007).

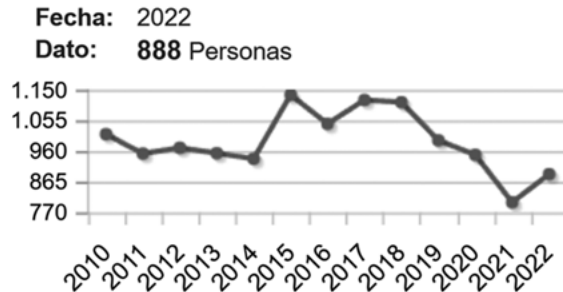
La morbilidad del asma es elevada, siendo una de las patologías con mayor demanda en atención primaria. En España, cerca del 1% en total de urgencias atendidas en el hospital en mayores de 14 años es debida a crisis de asma (GONZÁLEZ-BARCALA, FJ. 2010), con datos superiores en niños. En estudio ISAAC, casi el 20% de los niños con reagudizaciones del asma acudieron a urgencias, necesitando ingreso hospitalario el 5% (CARVAJAL-UREÑA, I. 2005).

Las cifras absolutas de mortalidad por asma son bajas, pero al ser una enfermedad tan frecuente se calcula que se producen unas 180.000 muertes al año debidas al asma en todo el mundo (VOS, T. 2013).

En 2022, en España, el Instituto Nacional de Estadística estimó el número total de defunciones en el país en 464.417, de las cuales fueron debidas al asma 888, manteniéndose esta cifra alrededor de 1000 en el último decenio (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. 2024) Fig 1. Al ser una causa de muerte evitable se le debería intentar poner los medios adecuados para disminuir estas cifras.

Figura 1. Mortalidad por asma en España.
<https://www.ine.es/>

Asma. Ambos sexos. Todas las edades. Total Nacional. Personas.



3. Patogenia

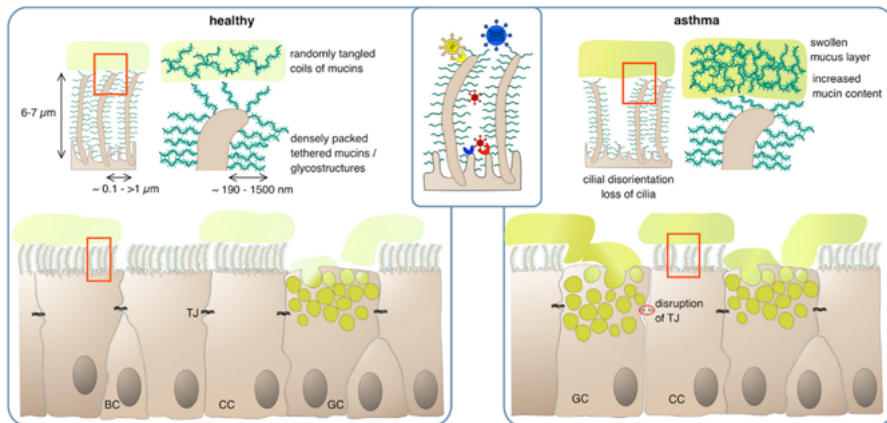
Las principales características patogénicas del asma son: inflamación, con engrosamiento, edema de la pared bronquial y producción aumentada de moco; hiperreactividad bronquial con obstrucción reversible al flujo respiratorio; y remodelado.

Se distinguen actualmente 3 tipos de asma: el asma T2 alto, alérgico o eosinofílico no alérgico y el asma T2 bajo.

El epitelio bronquial es una parte fundamental en la aparición y perpetuación de la enfermedad, sobre todo en el desarrollo del perfil Th2 de inflamación y en la sensibilización alérgica (FREY, A. 2020) Fig 2. El epitelio inicia la respuesta a sustancias inhaladas secretando citocinas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 y IL-25, que son cruciales para la activación del sistema inmunitario innato tipo 2. Una vez activadas las células linfoides innatas de tipo 2, secretan citocinas proinflamatorias tipo 2 como la IL-4, IL-5 y la IL-13, que asumen el rol de iniciar y mantener la respuesta T2. Por otro lado, las células dendríticas, estimuladas por alérgenos ambientales, promueven el desarrollo de linfocitos T-helper (Th2) con liberación, también, de las citocinas tipo 2. Este es el mecanismo alérgico de producción del asma. En aproximadamente la mitad de los asmáticos

adultos y casi en el 80 % de los niños la alergia desempeña un papel importante en el desencadenamiento del asma. Los alérgenos más relacionados con el asma son los ácaros del polvo, los pólenes, los epitelios de animales como perros, gatos, caballos, roedores y los hongos del ambiente.

Figura 2. La barrera epitelial en el asma.

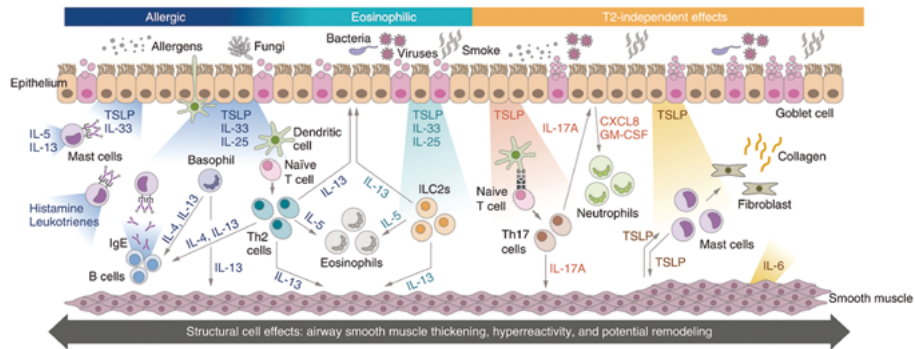


En el estado sano, las células ciliadas (CC) forman una capa epitelial estrecha donde se impide el paso paracelular mediante el sellado de los espacios intercelulares laterales con uniones estrechas (TJ). La superficie de las células epiteliales apicales, incluidos los cilios, está cubierta por una capa de glicoproteínas y glicolípidos anclados a la membrana, el glicocáliz. La densa red de glicoprotenas restringe el acceso de la materia luminal a la superficie celular apical; Dependiendo de su tamaño, los patógenos más grandes pueden aislarse de su receptor si éste no está presente en los cilios (recuadro). Las células caliciformes (GC) secretan moco, que consiste en mucinas altamente glicosiladas que absorben grandes cantidades de agua para formar un gel viscoso. El moco (y cualquier materia atrapada en su interior) se transporta hacia arriba en la luz de las vías respiratorias mediante el latido coordinado de los cilios. BC, células basales. En el estado asmático, las funciones de barrera pueden verse comprometidas por la alteración parcial de las uniones estrechas y los espacios en la red PCL/ glicocáliz debido a la pérdida de cilios. La eliminación del moco se ve impedida por el aumento de la viscosidad del moco y la hinchazón de la matriz del gel, y por la alteración del latido ciliar debido a la desorganización y la discinesia de los cilios.

(Tomado de FREY, A. 2020)

Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación Th2, sino que también hay otras moléculas como la IL-17 y el IF- γ , que intervendrían en la denominada asma Th2 bajo. Figura 3.

Figura 3. Esquema de la patogenia de los distintos tipos de asma.



En la inflamación eosinofílica alérgica, TSLP inicia vías que involucran linfocitos Th2, basófilos y mastocitos para impulsar la eosinofilia en las vías respiratorias. En la inflamación eosinofílica no alérgica, TSLP activa linfocitos innatos como los ILC2 que contribuyen a la eosinofilia de las vías respiratorias. TSLP también media mecanismos estructurales que contribuyen a la remodelación de las vías respiratorias, involucrando células del músculo liso de las vías respiratorias y fibroblastos. IgE: Inmunoglobulina E; IL: interleucina; ILC2: célula linfoide innata del grupo 2; T2: Tipo 2; Th: T ayudante; TSLP: Linfopoyetina del estroma tímico.

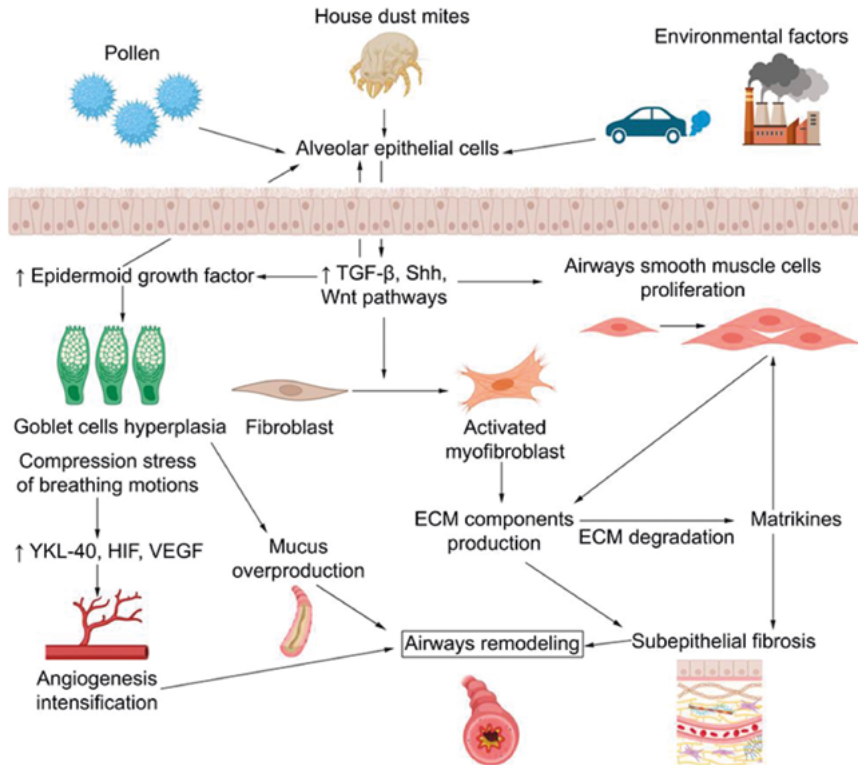
(Tomado de SHINKAI M. 2023)

El remodelado de las vías respiratorias produce un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal con fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas con aumento de la secreción de moco; todo esto lleva a una pérdida de función pulmonar que se asocia a mayor gravedad de la enfermedad, pudiendo llevar a una obstrucción bronquial no reversible. Figura 4.

El estrechamiento de la vía aérea se produce como resultado de los cambios referidos y es el causante de los síntomas. La obstrucción es reversible con tratamiento o espontáneamente. (tabla 1)

Estímulos variados pueden ocasionar un estrechamiento importante de la vía respiratoria, hiperrespuesta bronquial (HRB), lo que no sucede en las personas

Figura 4: Remodelado bronquial



Principales componentes fisiopatológicos de la aparición de la remodelación de las vías respiratorias en el asma alérgica. Después del contacto con los alérgenos, las células epiteliales alveolares (AEC) inician varios procesos a través de las vías TGF-, Sonic hedgehog (Shh) y Wnt, como la proliferación de células del músculo liso de las vías respiratorias, la hiperplasia de células caliciformes y la transición de fibroblastos a miofibroblastos. Juntos, estos procesos biológicos conducen a la producción y depósito de componentes de la matriz extracelular (MEC) que, junto con los productos de degradación de la MEC, conducen a la aparición de fibrosis subepitelial y remodelación de las vías respiratorias.

(Tomado de SAVIN IA. 2023)

Tabla 1. Mecanismos de obstrucción de la vía respiratoria en el asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

-
1. **Contracción del músculo liso bronquial:** ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor y constituye el mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias. Están implicadas las proteínas G monoméricas (RhoA y Rac1) que ayudan a la contracción y proliferación de células musculares. Es en gran parte reversible con medicamentos broncodilatadores.
 2. **Edema de la vía respiratoria:** debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.
 3. **Hipersecreción de moco:** por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir tapón de moco, lo que se asocia con la gravedad del asma.
 4. **Cambios estructurales de la vía respiratoria:** fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos bajo la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con aumento de la permeabilidad.

sanas, produciendo una crisis de asma. Los episodios más graves y frecuentes son debidos a infecciones víricas respiratorias, por exposición a alérgenos, por la toma de AINEs en pacientes con hipersensibilidad, ejercicio, aire frío o contaminación. El grado de HRB se correlaciona en parte con la gravedad del asma y el tratamiento correcto la disminuye, aunque no la anula. Los mecanismos implicados se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos de hiperrespuesta bronquial.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

-
1. **Contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria.** Puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.
 2. **Desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria.** Resultado de los cambios inflamatorios en la pared de las vías respiratorias que pueden conducir a su estrechamiento, y a una pérdida del nivel máximo de contracción que puede encontrarse en las vías respiratorias sanas cuando es inhalada una sustancia broncoconstrictora.
 3. **Engrosamiento de la pared de la vía respiratoria.** El edema y los cambios estructurales amplifican el estrechamiento de la pared bronquial debido a la contracción de la musculatura de las vías respiratorias.
 4. **Nervios sensoriales sensibilizados.** Pueden aumentar su sensibilidad debido a la inflamación, produciendo una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales.

4. Clínica

Tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, variables en el tiempo, son considerados los síntomas clásicos del asma, aunque la aparición conjunta de tos, disnea y sibilancias variables solo aparece en el 36% de los asmáticos (BAUMANN, UA. 1986). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopía son aspectos importantes a tener en cuenta.

TOS: Puede aparecer al inicio de la crisis de asma, es de tipo irritativo, debido al estrechamiento de las vías respiratorias de gran calibre y a la irritación de los receptores vagales por los mediadores inflamatorios. Cuando aparece en la resolución de la crisis de asma, es consecuencia del moco que se desprende de las paredes bronquiales y puede acompañarse de expectoración. Mejora con broncodilatadores

DISNEA: Sensación subjetiva de falta de aire. No se correlaciona totalmente con el deterioro de la función pulmonar (hay pacientes hiper e hipoperceptores). Es característica del mal control del asma. Se produce por las alteraciones mecánicas de la vía aérea, el aumento de la ventilación y el incremento del trabajo respiratorio.

SIBILANCIAS: Ruidos producidos por el paso del aire a través de las vías respiratorias estrechas. Pueden ser audibles por el propio paciente o por auscultación pulmonar. Generalmente espiratorias. Es el signo más característico del asma.

OPRESIÓN TORÁCICA: Debida a la limitación al flujo aéreo y a la irritación de los receptores vagales. Muy frecuente en los asmáticos tampoco correlaciona fielmente con la obstrucción.

La producción de expectoración mucosa clara puede estar presente en el 60-70% de los asmáticos, sobre todo asociados a las crisis de asma.

Otra característica del asma es el empeoramiento de la obstrucción por la noche; los despertares nocturnos por asma reflejan un deterioro del control del asma.

En la anamnesis del paciente se deben considerar, además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinitis o rinosinusitis crónica con o sin pólipos, dermatitis y la historia familiar de asma o atopía, que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma. La tabla 3, recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma.

Tabla 3. Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

1. ¿Ha tenido alguna vez "pitos" en el pecho?
2. ¿Ha tenido tos, sobre todo por las noches?
3. ¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?
4. ¿Ha tenido tos, "pitos", dificultad al respirar después de hacer ejercicios moderados o intensos?
5. ¿Ha padecido resfriados que le duren más de 10 días o le "bajan al pecho"?
6. ¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian o que le bajan estos síntomas?
7. ¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

Cuando exista la sospecha de que un paciente padece asma se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades, muy especialmente con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tabla 4.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del asma del adulto.
(Modificado de GINA 2019)

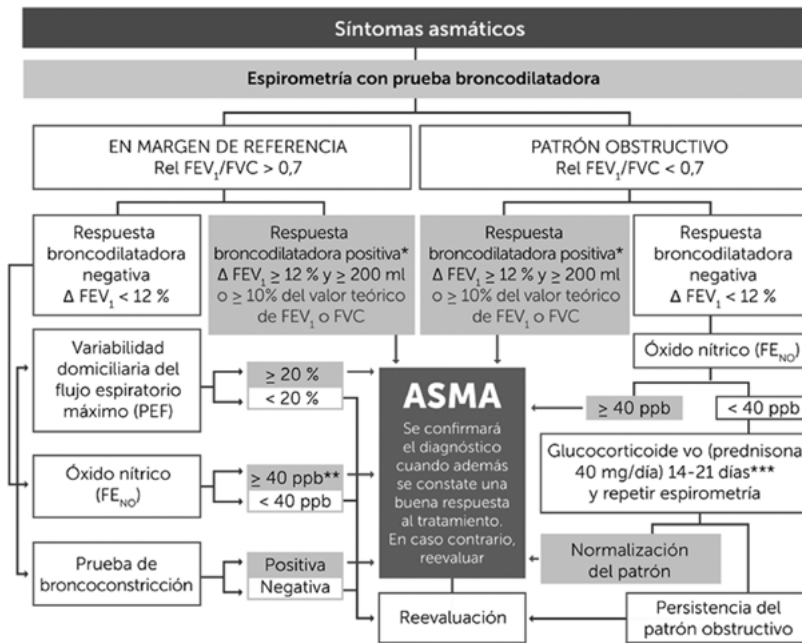
	ASMA	EPOC
Edad inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
Presencia de atopia	Frecuente	Infrecuente
Antecedentes familiares	Frecuentes	No valorable
Variabilidad de los síntomas	Sí	No
Reversibilidad de la obstrucción bronquial	Significativa	Suele ser menos significativa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena, casi siempre	Indeterminada o variable
	Otras patologías posibles	Síntomas característicos
Edad entre 15 y 40 años	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción laringea inducible - Hiperventilación - Cuerpo extraño inhalado - Fibrosis quística - Bronquiectasias - Enfermedad cardiaca congénita - Tromboembolismo pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Disnea, estridor inspiratorio - Mareo, parestias - Síntomas de aparición brusca - Tos y moco excesivos - Infecciones recurrentes - Soplos cardiacos - Disnea de instauración brusca, taquipnea, dolor torácico,
Edad mayor de 40 años	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción laringea inducible - Hiperventilación - Bronquiectasias - Enfermedad del parénquima pulmonar - Insuficiencia cardiaca - Tromboembolismo pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Disnea, estridor inspiratorio - Mareo, parestias - Infecciones recurrentes - Disnea de esfuerzo, tos no productiva - Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos - Disnea de instauración brusca, taquipnea

5. Diagnóstico

El diagnóstico de asma debe hacerse en la persona con sospecha clínica mediante una prueba objetiva, preferiblemente una espirometría, que demuestre una alteración compatible: obstrucción del flujo aéreo, reversibilidad, variabilidad o hiperrespuesta bronquial.

Es conveniente adaptarse al algoritmo diagnóstico propuesto por GEMA 5.3. Figura 5.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico del asma.



*En niños un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea < 200 ml.
 En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica. *Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500 - 2.000 µg de propionato de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Para la prueba de broncodilatación, se recomienda administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera como respuesta positiva (o broncodilatación significativa) el aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal o $\geq 10\%$ del valor teórico de referencia de FEV1 o FVC. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) $> 20\%$.

La reversibilidad también puede ser identificada por una mejoría del FEV1 o del PEF tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 µg/día de propionato de fluticasona o equivalente). Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

Tabla 5. Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma. (Tomado de GEMA 5.3. 2023).

Reversibilidad	$\frac{\text{FEV}_1 \text{ post-Bd} - \text{FEV}_1 \text{ pre-Bd} \geq 200 \text{ ml}}{\text{FEV}_1 \text{ post-Bd} - \text{FEV}_1 \text{ pre-Bd}} \times 100 \geq 12\%$
Variabilidad diaria	$\frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$ <p>Variabilidad $\geq 20\%$ en ≥ 3 días de una semana, en un registro de 2 semanas</p>

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

La variabilidad de la función pulmonar a lo largo del tiempo es importante para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad diaria más recomendable es la amplitud del PEF, registrado previamente a la medicación, con respecto a la media diaria promediada durante un mínimo de 1-2 semanas (tabla 5). Una variabilidad del PEF $\geq 20\%$ resulta diagnóstica de asma.

La hiperrespuesta bronquial es el estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante estímulos físicos o químicos que habitualmente sólo provocan una reducción escasa o nula del calibre de la vía respiratoria. Se determina mediante la prueba de provocación bronquial inespecífica, bien con agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, que correlacionan mejor con la inflamación y

tienen más sensibilidad al efecto de los corticoides, como la adenosina monofosfato, el manitol o la solución salina hipertónica.

En el caso de la metacolina se determina la dosis acumulada de metacolina que reduce el FEV1 en un 20 % (PD20), respecto al valor obtenido tras la administración del diluyente. Esta prueba es sensible pero poco específica, por lo que vale más para descartar el diagnóstico.

Con manitol, se considera positiva cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV1 respecto al valor basal (PD15) o cuando aparece una disminución incremental del FEV1 \geq 10 % entre dos dosis consecutivas. Es más específica pero menos sensible.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2 y, en parte, está relacionada con la inflamación eosinofílica. Aunque tanto la FENO como los eosinófilos son parte de la cascada inflamatoria T2, los dos biomarcadores están regulados por diferentes vías inflamatorias. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en $>$ 40 ppb en adultos que no estén tomando glucocorticoides. Tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas (TAYLOR, DR. 2006).

6. Estudio de la etiología alérgica del asma

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y debería realizarse en todo paciente asmático con síntomas persistentes.

En la anamnesis se valoran los antecedentes personales/familiares de atopia (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos) y la relación de los síntomas con la exposición alérgica. Para el diagnóstico de asma alérgica, además de apreciarse sensibilización frente a alérgenos inhalados, es preciso constatar la relevancia clínica de los resultados obtenidos.

Historia clínica: Es la herramienta fundamental para el diagnóstico alergológico del asma. Permite identificar factores de riesgo (familiares y/o personales)

y establecer la sospecha entre la exposición a un alérgeno o alérgenos y la presencia de síntomas. Se valora, no solo la exposición a aeroalérgenos, sino también la estacionalidad de los síntomas y su aparición (domicilio, trabajo/escuela, tiempo libre) junto con los antecedentes personales (sobre todo rinitis) o familiares de atopia (asma, rinitis, eccema, alergia alimentaria). La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica.

La sospecha de alergia debe confirmarse mediante pruebas objetivas que comprueben la sensibilización frente al alérgeno sospechado mediante de la demostración de anticuerpos IgE específicos.

Pruebas cutáneas: Detectan IgE in vivo. Se utilizan de forma habitual pruebas intraepidérmicas (prick test). Es la técnica de elección por ser sencilla, segura, de bajo coste, rápida y con elevada sensibilidad y especificidad, mostrando una buena correlación con otras pruebas diagnósticas in vitro o de provocación.

Pruebas que detectan IgE específica in vitro: Se realiza la determinación para alérgenos individuales. Tiene la misma significación clínica que el prick-test, con menor sensibilidad y mayor especificidad, que puede incrementarse utilizando diagnóstico molecular para valorar las distintas proteínas sensibilizantes implicadas en la patogenia del asma.

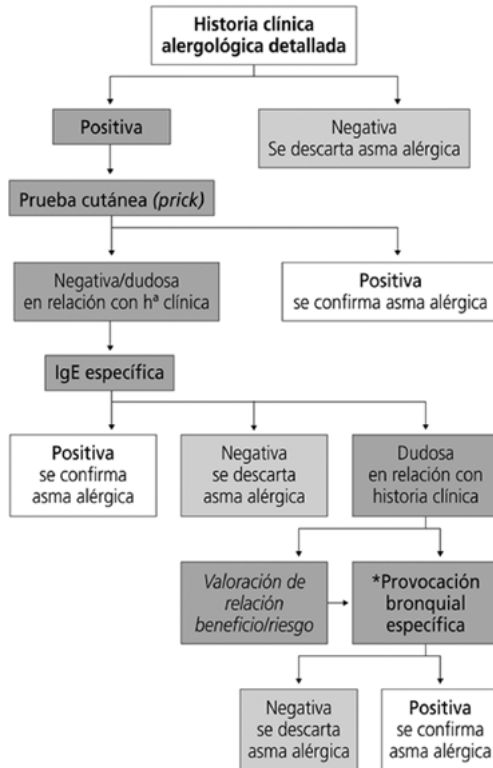
Una prueba positiva no es, por sí misma, diagnóstica de enfermedad alérgica, sino de sensibilización al alérgeno. Es preciso evaluar el grado de relevancia clínica de las sensibilizaciones a alérgenos presentes.

Pruebas de provocación inhalatoria específica: En caso de discordancia entre historia clínica y pruebas alérgicas o que exista una sensibilización de difícil valoración clínica, puede ser necesario realizar una prueba de provocación inhalatoria con el alérgeno sospechoso. Esta prueba está limitada en la práctica habitual, por el coste en recursos y tiempo además de los riesgos asociados, aunque es imprescindible para el diagnóstico de asma ocupacional.

7. Gravedad y Control del asma

La **gravedad** del asma es reflejo de la intensidad de las alteraciones patogénicas y puede variar con el transcurso del tiempo. Tradicionalmente se establecen 4 grados: intermitente, persistente leve, moderada y grave. Se asocia con el tratamiento

Figura 6. Algoritmo diagnóstico del asma alérgica.
(Tomado de RODRIGUEZ, M. 2015).



* La prueba de provocación bronquial es imprescindible para el diagnóstico del asma ocupacional.

necesario para mantener al paciente estable y libre de exacerbaciones, por lo que, de una manera sencilla se puede resumir así: Tabla 6.

El **control** del asma es el nivel en el que los síntomas del paciente desaparecen en función del tratamiento prescrito. De manera arbitraria se han definido 3 grados de control: asma bien controlada, parcialmente controlada, y mal controlada, según los criterios que se exponen a continuación, Tabla 7. Como sucede con la gravedad puede variar a lo largo del tiempo y puede tener un buen control con reagudizaciones importantes o síntomas diarios sin reagudizaciones.

Tabla 6. Gravedad del asma. Necesidad de tratamiento para mantener el control.

Gravedad	Intermitente	Persistente leve	P. Moderada	P. Grave
Escalón	1	2	3-4	5-6

Para lograr una buena evolución de los asmáticos se debe intentar alcanzar el control actual, que comprendería la ausencia de síntomas, manteniendo una actividad normal, sin necesidad de medicación de rescate y con una función pulmonar normal. Por otro lado se debe minimizar el riesgo futuro, que viene definido por la ausencia de exacerbaciones, la utilización del tratamiento eficaz pero en dosis adecuadas a fin de evitar efectos secundarios y la prevención del deterioro de la función pulmonar.

Es imprescindible realizar visitas de seguimiento para evaluar el control actual, preferiblemente con cuestionarios validados: Asma control test (ACT, figura 7) (VEGA, JM. 2007) o ACQ, y el riesgo futuro de exacerbaciones: Tabla 8;

Tabla 7. Clasificación del control del asma en adultos.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar			
FEV ₁	≥ 80 % del valor teórico o z-score (-1,64)	< 80 % del valor teórico z-score (-1,64)	
PEF	≥ 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

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

revisaremos la función pulmonar, la posible existencia de efectos adversos del tratamiento y, lo más importante: la adhesión terapéutica, incluyendo un plan de autocuidados, reforzando la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

Figura 7: ACT: asma control test.
(Tomado de VEGA, JM. 2007)

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?						PUNTAJE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				
Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3		Un poco del tiempo	4	Nunca	5
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?										
Más de una vez al día	1	Una vez por día	2	De 3 a 6 veces por semana	3		Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?										
4 o más noches por semana	1	2 ó 3 veces por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?										
3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?										
No controlada, en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5	

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. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos.

Tabla 8. Principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones.
(Adaptado de GINA 2019).

- 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 o esputo aumentados, FENO 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.

8. Tratamiento de mantenimiento

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, reduciendo al máximo la mortalidad.

Tabla 9. Objetivos del tratamiento del asma.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

En el dominio control actual

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Uso de agonista b2 adrenérgico de acción corta no más de 2 veces al mes.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.
- Sin restricciones en la vida cotidiana ni para realizar ejercicio físico.
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.

En el dominio riesgo futuro

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.
 - Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar.
 - Evitar los efectos adversos del tratamiento.
 - Evitar la inercia terapéutica
-

8.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento del asma debe seguir un plan, consensuado entre el médico y el paciente, con objetivos claros, modos de conseguirlos, pautas de actuación y modificaciones en función de la evolución. Debe ser un tratamiento escalonado que se debe ajustar de forma continua para que el asma esté siempre controlada. Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente. Figura 8.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican en medicamentos de control o de alivio (rescate).

Los medicamentos de control que se utilizan de forma mantenida son los glucocorticoides inhalados (GCI) (Tabla 10) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas b2

Figura 8. Ajuste del tratamiento en función del control.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

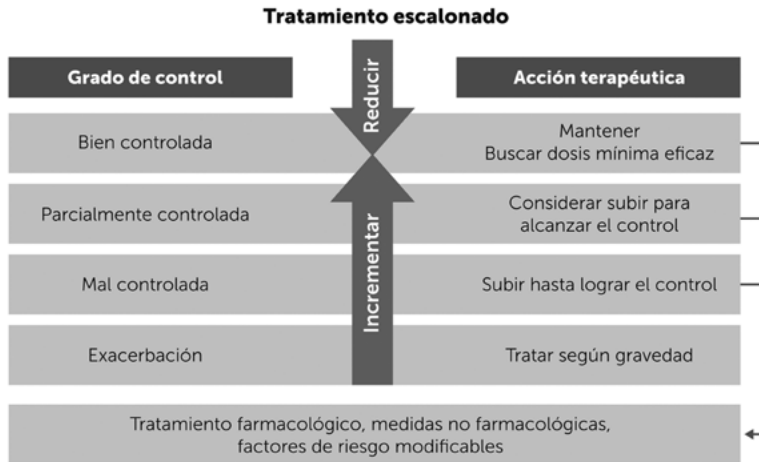


Tabla 10. Potencia aproximada de los GCI (basada en los resultados de los estudios con diseños clínicos de eficacia/seguridad). (Tomado de GEMA 5.3. 2023).

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/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	800
	Breezhaler®††	62,5	260
	Breezhaler®††.†††	-	136

*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).

adrenérgicos (Tabla 11) de acción corta (SABA) inhalados y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Se incluyen en este grupo combinaciones: budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol, utilizadas a demanda.

Tabla 11. Características de los agonistas b_2 adrenérgicos inhalados.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	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	20-45	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	180-240	1.440
Indacaterol	-	125*	5	120-240	1.440

*Dosis autorizada en asma en combinación con mometasona. Existen otras dosis disponibles pero indicadas en EPOC (85 μg en combinación con glicopirronio; 150 y 300 μg como único principio activo).

8.1.1. Escalones de tratamiento

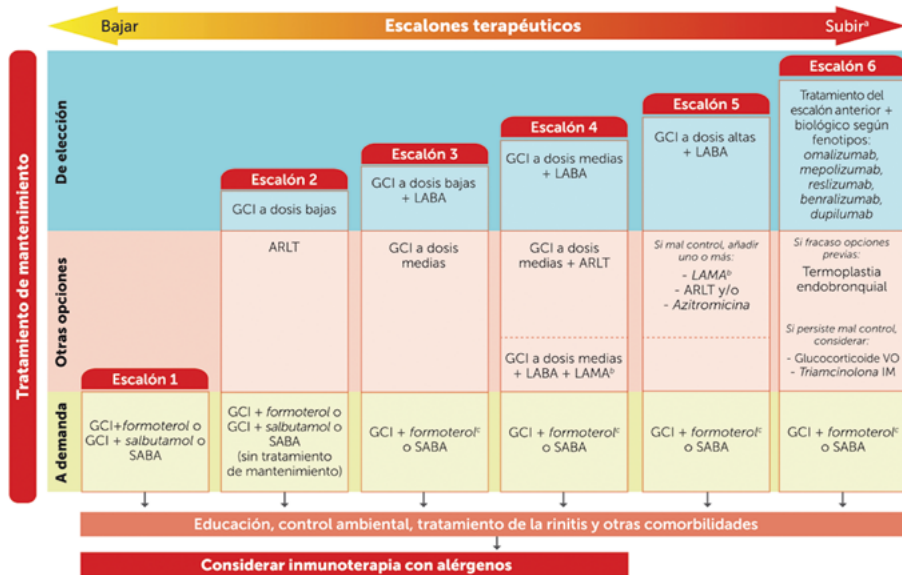
Se establecen 6 escalones terapéuticos en el tratamiento en el asma del adulto (Figura 9)

Comentaremos alguna de las novedades que se han producido en las últimas ediciones de las guías de tratamiento en los distintos escalones terapéuticos.

ESCALÓN 1

Los SABA a las dosis recomendadas no incrementan el riesgo de exacerbación grave o muerte, pero su uso excesivo (3 o más envases al año) se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones y visitas a urgencias, con un impacto negativo en la salud de los pacientes, sobre todo si se utilizan en monoterapia. El abuso de SABA es un indicador de mal control, lo cual debería alertar de la necesidad de iniciar u optimizar el tratamiento de mantenimiento con GCI, junto con el resto de las terapias empleadas en el asma (REDDEL, HK. 2019).

Figura 9. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.
(Tomado de GEMA 5.3. 2023).



^aTras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es. ^bLAMA: tiotropio o glicopirronio.
^cSe puede utilizar GCI + formoterol a demanda cuando también se utilice esta combinación de mantenimiento.

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

ESCALÓN 2

Dos ensayos clínicos mostraron que la estrategia de administración de la combinación budesónida/formoterol en un solo inhalador a demanda, en comparación con la del tratamiento continuo con GCI en el asma persistente leve, no era inferior en la prevención de exacerbaciones (que fueron similarmente bajas); sin embargo, resultó inferior en el mantenimiento del control y en el incremento de la función pulmonar (O'BYRNE, PM. 2018). Se ha observado un resultado similar con beclometasona/salbutamol.

ESCALÓN 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA. Una pauta con dosis medias de GCI es menos eficaz (DUCHARME, FM. 2010).

El formoterol es un LABA de inicio rápido. Si se elige la combinación budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (MART). Esto reduce las exacerbaciones y mejora el control con una menor cantidad de GCI (SOBIERAJ, DM. 2018).

ESCALÓN 4

De elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de dosis bajas de budesónida o beclometasona y formoterol, en estrategia MART, es más eficaz en la reducción de las exacerbaciones que la misma dosis de GCI y LABA en pauta fija, o que dosis más altas de GCI (BATEMAN, ED. 2011). Puede considerarse la triple terapia que incluye GCI a dosis medias, LABA y LAMA, pero esto no está suficientemente posicionado (VIRCHOW, JC. 2019).

ESCALÓN 5

GCI a dosis altas mas LABA. En pacientes no controlados con un FEV1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, añadir tiotropio o glicopirronio (en uno o varios inhaladores), proporciona una mejoría de la función pulmonar y una reducción de las exacerbaciones (KIM, LHY. 2021)

En latinoamerica y USA (no en Europa) ha sido admitida, en este escalón, la combinación de fluticasona /vilanterol/umeclidinio en un solo inhalador por demostrar mejoría de la función pulmonar, aunque no demostró una reducción significativa de las exacerbaciones (LEE, LA. 2021)

La azitromicina administrada tres días a la semana durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave y con exacerbaciones frecuentes (HILES, SA. 2019).

ESCALÓN 6

En aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de fármacos biológicos tras evaluación especializada y según el fenotipo del paciente. Ver asma grave no controlada.

Cuando los biológicos hayan fracasado, se puede considerar la indicación de termoplastia endobronquial. La última opción será la administración de glucocorticoides sistémicos.

8.2. Otros tratamientos

En el tratamiento del asma no debemos olvidar realizar otro tipo de medidas muy importantes y, a menudo, minusvaloradas.

Evitar el tabaquismo, informando al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación, disminuir la exposición pasiva al humo del tabaco y a otros contaminantes ambientales.

Preguntar específicamente sobre la tolerancia a antiinflamatorios no esteroideos, y evitarlos en el caso de que produzcan broncoconstricción.

La vacunación antigripal anual debería realizarse en asmáticos moderados y graves, adultos y niños. La vacuna antineumocócica debe administrarse en pacientes con asma grave.

La educación del paciente con asma es un elemento básico del tratamiento: reduce el riesgo de exacerbaciones, aumenta la calidad de vida y disminuye los costes sanitarios. Se debe proporcionar al paciente los conocimientos y habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico, con el fin de mejorar la adhesión y el control del asma. Debe disponer de un plan de autocuidados y saber como monitorizar sus síntomas y la necesidad de aumentar el tratamiento. Las intervenciones para el autocontrol deben combinar la participación activa del paciente, del profesional sanitario y del sistema de salud para que sean efectivas.

Es imprescindible determinar el grado de adhesión al tratamiento en cada paciente. Se recomienda utilizar para ello métodos validados como el cuestionario TAI y el registro electrónico de la retirada de fármacos en la farmacia (PLAZA, V. 2021).

9. Tratamiento del asma alérgica

Los pacientes con asma alérgica tienen una consideración especial en el tratamiento. En ellos se debe incidir en 2 conceptos fundamentales: la evitación de alérgenos y el tratamiento inmunoterápico con alérgenos, que deben añadirse a todo el esquema que se ha planteado previamente.

9.1. Evitación de alérgenos

Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como por ejemplo en el asma ocupacional (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios: retirar los animales del domicilio; esto más complicado de lo que parece a primera vista, o cambios radicales en el estilo de vida (MORGAN, WJ. 2004).

Medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, son más controvertidas, con resultados en contra y a favor (GOTZSCHE, PC. 2008) (MURRAY, CS. 2017).

La aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica con una reducción significativa de los síntomas y de las visitas médicas no programadas.

Revisiones sistemáticas más recientes sobre el efecto de grupos combinados de medidas, mostraron resultados favorables a su utilización (LEAS, BF. 2018).

9.2. Inmunoterapia con alérgenos

Según la GEMA 5.3, con un grado de recomendación A, afirma: “La inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alérgicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica 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 y se evite el uso de mezclas complejas. No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia” (ABRAMSON, MJ. 2010) (DHAMI, S. 2017).

La inmunoterapia subcutánea no debería prescribirse a pacientes con asma grave y no controlada, por no estar bien documentada su eficacia y por el elevado riesgo de reacciones adversas. Por ello, la inmunoterapia subcutánea 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 (PITSIOS, C. 2015).

Con el objetivo de utilizar alternativas más seguras y cómodas se han desarrollado vacunas alérgicas que se administran por vía sublingual, en forma líquidas o en comprimidos bucodispersables. Varias revisiones sistemáticas concluyen 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 (LIN, SY.2013).

La mayoría de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia clínica lo han hecho con extractos bien caracterizados y a dosis muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales.

La inmunoterapia sublingual en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico de mantenimiento, disminuye el número de exacerbaciones moderadas a graves y mejora el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad (VIRCHOW, JC. 2016). Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada (AGACHE, I. 2019).

Cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, debe priorizarse el uso de las que tengan la consideración de medicamentos registrados con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas.

La inmunoterapia, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, aporta, como ventajas adicionales sobre la farmacoterapia: el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento (DURHAM, SR. 1999), la disminución del riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinitis alérgica (KRISTIENSEN, M. 2017) y la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (PAJNO, GB. 2001).

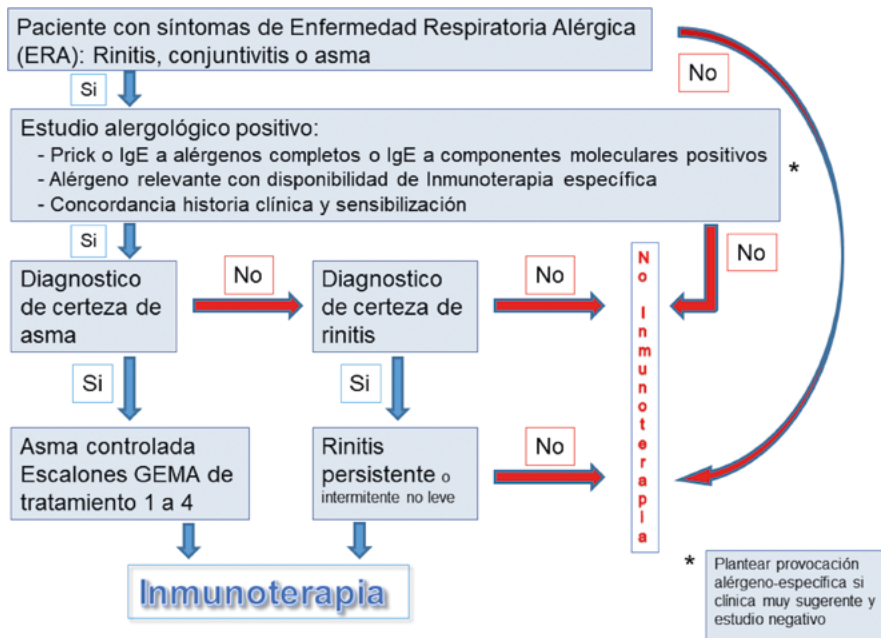
Además, la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento coste-efectivo frente al uso exclusivo de medicación de control en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgica (ASARIA, M. 2018).

Para concluir, podríamos resaltar que la inmunoterapia con alérgenos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad respiratoria alérgica, disminuyendo los síntomas y el uso de medicación en los pacientes tanto con rinitis como con asma alérgica, mostrando un efecto combinado en ambas enfermedades, disminuyendo el número de exacerbaciones, previniendo la aparición de asma en los pacientes con rinitis alérgica y disminuyendo la aparición de nuevas sensibilizaciones. Es por esto que en las guías de tratamiento se recomienda su uso

en las rinitis alérgicas de cualquier gravedad (excepto intermitentes leves) y en el asma en tratamiento en escalones 1-4 de la guía GEMA.

Se propone un algoritmo clínico de tratamiento con inmunoterapia en las enfermedades respiratorias alérgicas. Figura 10.

Figura 10: Propuesta de Algoritmo de uso de Inmunoterapia en enfermedades alérgicas.



10. Bibliografía:

- 1) ABRAMSON MJ, 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) ASARIA M, et al. (2018). «Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview». Allergy 73, pp. 269-83.

- 4) BATEMAN ED, et al. (2011). «Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps». *Respir Res* 12, pp. 38.
- 5) BAUMANN UA, et al. (1986). «Relations between clinical signs and lung function in bronchial asthma: How is acute bronchial obstruction reflected in dyspnea and wheezing?». *Respiration* 50, pp. 294-300.
- 6) CARVAJAL-UREÑA I, et al (2005). «Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España». *Arch Bronconeumol* 41, pp. 659-66.
- 7) DHAMI S, et al. (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis». *Allergy* 72, pp. 1825-48.
- 8) DUCHARME FM, et al. (2010). «Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma». *Cochrane Database Syst Rev*. CD005533.
- 9) DURHAM SR, et al. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy». *N Engl J Med* 341, pp. 468-75.
- 10) ECRHS (2002). «The European Community Respiratory Health Survey II». *EurRespir J*. 20, pp. 1071-9.
- 11) FREY A, et al. (2020). «More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis». *Front Immunol* 28, pp. 11:761. doi: 10.3389/fimmu.2020.00761
- 12) GBD (2015). «Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015». *Lancet Respir Med*. 5(9), pp. 691-706.
- 13) GEMA 5.3 (2023). «Guía Española para el Manejo del Asma». Disponible en <https://www.gemasma.com/>
- 14) GINA (2019). «Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/ WHO Workshop Report». Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 15) GONZÁLEZ-BARCALA FJ, et al (2010). «Factores asociados con el control del asma en pacientes de Atención Primaria en España: el estudio CHAS». *Arch Bronconeumol*. 46: 358-63.

- 16) GOTZSCHE PC, et al. (2008). «House dust mite control measures for asthma: systematic review». *Allergy* 63, pp. 646-59.
- 17) HILES SA, et al. (2019). «Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis». *Eur Respir J*. 54, pp. 1901381.
- 18) INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (2024). Disponible en <https://www.ine.es/>
- 19) KIM LHY, et al. (2021). «Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis». *JAMA* 325, pp. 2466-2479.
- 20) KRISTIANSEN M, et al. (2017). «Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis». *Pediatr Allergy Immunol* 28, pp. 18-29.
- 21) 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.
- 22) LEE LA, et al. (2021). «Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial». *Lancet Respir Med* 9, pp. 69-84.
- 23) LIN SY, et al. (2013). «Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review». *JAMA* 309, pp. 1278-88.
- 24) MORGAN WJ, et al. (2004). «Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma». *N Engl J Med* 351, pp. 1068-80.
- 25) MURRAY CS, et al. (2017). «Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bed covers». *Am J Respir Crit Care Med* 196, pp. 150-8.
- 26) O'BYRNE PM, et al. (2018). «Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma». *N Engl J Med* 378, pp. 1865-76.
- 27) PAJNO GB, et al. (2001). «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study». *Clin Exp Allergy* 31, pp. 1392-7.

- 28) PLAZA V, et al. (2021). «Assessing adherence by combining the Test of Adherence to Inhalers with pharmacy prescription records». *J Investig Allergol Clin Immunol* 31, pp. 58-64.
- 29) PITSIOS C, et al. (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper». *Allergy* 70, pp. 897-909.
- 30) RAE (2023). «Diccionario de la lengua de la Real Academia Española». Disponible en <https://dle.rae.es/>
- 31) REDDEL HK, et al. (2019). «GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents». *Eur Respir J* 53, pp. 1901046.
- 32) RODRIGUEZ M, et al. (2015). «Clínica y diagnóstico del asma. Davila IJ, et al. Eds». *Tratado de Alergología*. 2ª ed. Vol 2: Capítulo 15: Ergon. Madrid. Disponible en <https://www.seaic.org/profesionales/biblioteca-virtual/tratado-de-alergologia>
- 33) SAVIN IA, et al. (2023). «Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process». *Int. J. Mol. Sci* 24, pp. 16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>
- 34) SHINKAI M, et al. (2023). «Tezepelumab: an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody for the treatment of asthma». *Immunotherapy* 15, pp. 1435–1447
- 35) SOBIERAJ DM, et al. (2018). «Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis». *JAMA* 319, pp. 1485-96.
- 36) TAYLOR DR, et al. (2006). «Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation». *Thorax* 61, pp. 817-27. doi: 10.1136/thx.2005.056093.
- 37) URRUTIA I, et al. (2007). «Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II)». *Arch Bronconeumol*. 43, pp. 425-30.
- 38) VARGAS MH. (2009). «Epidemiología del asma». *Neumol y Cir Torax* 68, pp. 91-7.
- 39) VEGA JM, et al. (2007). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT) ». *J Asthma* 44, pp. 867-72.

- 40) 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* 315, pp. 1715-25.
- 41) VIRCHOW JC, et al. (2019). «Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials». *Lancet*. 394(10210), pp. 1737-49.
- 42) VOS T, et al. (2013). «Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010». *Lancet*. 380, pp. 2163-96.