

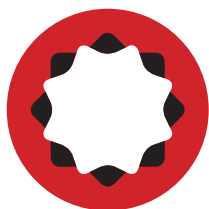
GEMA5.5

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

AEPap	Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
ALAT	Asociación Latinoamericana del Tórax
GRAP	Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria
SEaic	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
SEFAC	Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria
SEFC	Sociedad Española de Farmacología Clínica
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEICAP	Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SEMFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SENP	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEORL-CCC	Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SEPEAP	Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
SPAIC	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica
SPP	Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Con la revisión externa metodológica del INPECS, Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria

www.gemasma.com



GEMA 5.5

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA

www.gemasma.com



Sanidad y Ediciones, S.L.
gruposaned@gruposanad.com

Bravo Murillo 101, 9.º. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960
Sant Just Desvern. Barcelona.
Tel.: 93 320 93 30

Título original: GEMA 5.5. Guía Española para el Manejo del Asma

© Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Todos los derechos reservados
ISBN: 978-84-10312-19-7

Las conclusiones, hallazgos y comentarios que aparecen reflejados en esta obra son propios de los autores y, por tanto, son responsabilidad única y exclusivamente de los mismos. Se podrían mencionar opciones terapéuticas que podrían contener indicaciones, posologías y/o formas de administración de productos no autorizados actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente en España.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

SOCIEDADES CIENTÍFICAS, GRUPOS Y ASOCIACIONES PARTICIPANTES

AEPap

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

ALAT

Asociación Latinoamericana del Tórax

GRAP

Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria

SEAIC

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

SEFAC

Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria

SEFC

Sociedad Española de Farmacología Clínica

SEFH

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEICAP

Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica

SEMERGEN

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEMES

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

semFYC

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SEMG

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

SENP

Sociedad Española de Neumología Pediátrica

SEORL-CCC

Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

SEPAR

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SEPEAP

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

SPAIC

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

SPP

Sociedade Portuguesa de Pneumologia

COMITÉ ADJUNTO

FENAER

Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias

FUNDACIÓN HUMANS

INPECS

Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria

SEDISA

Sociedad Española de Directivos de la Salud.

I. COMITÉ EJECUTIVO

Almonacid Sánchez, Carlos

Coordinador del Comité Ejecutivo de GEMA.Hospital Universitario Puerta del Hierro Majadahonda. Madrid

Álvarez Rodríguez, Cesáreo

Coordinador representante de la SEMES. Medicina de Urgencias. Hospital de Verín. Orense

Bercedo Sanz, Alberto

Coordinador representante de la AEPap. Pediatría. Centro de Salud Los Castros. Santander

Cuvillo Bernal, Alfonso del

Coordinador representante de la SEORL. Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Jerez

Ferreira, Jorge

Coordinador representante de la Sociedad Portuguesa de Neumología. Neumología. Hospital de São Sebastião – ULSEDV, Santa Maria da Feira. Portugal

Garin Escrivá, Noé

Coordinador representante de la SEFH. Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

García, Gabriel

Coordinador representante de ALAT. Neumonología. Hospital Rossi La Plata. Argentina

Hidalgo Requena, Antonio

Coordinador representante de la SEMERGEN. Medicina de familia. Centro de Salud Lucena I. Lucena. Córdoba

Martín Blázquez, Yolanda

Coordinador representante de la SEMG. Medicina de familia. Centro de Salud Ensanche de Vallecas. Madrid

Martínez Vázquez, María Mar

Coordinadora representante de la semFYC y GRAP. Medicina de familia. Centro de Salud de Zorroza. Bilbao

Morête, Ana

Coordinadora representante de la Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Alergología. Hospital Aveiro – CHBV Aveiro. Portugal

Pellegrini Belinchón, Francisco Javier

Coordinador representante de la SEPEAP. Pediatría. Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca

Plaza Zamora, Javier

Coordinador representante de la SEFAC. Farmacia comunitaria. Farmacia Dr. Javier Plaza Zamora. Mazarrón. Murcia

Quirce Gancedo, Santiago

Coordinador representante de la SEAIC. Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Salas Butrón, M.ª del Rosario

Coordinadora representante de la SEFC. Farmacología clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Sanz Ortega, José

Coordinador representante de la SEICAP. Alergología Pediátrica. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia

Soto Campos, J. Gregorio

Coordinador representante de la SEPAR. Neumología. Hospital Universitario de Jerez

Valverde Molina, José

Coordinador representante de la SENP. Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena

Asesores del Comité Ejecutivo

Blanco Aparicio, Marina

Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Plaza Moral, Vicente

Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

II. REDACTORES

Almonacid Sánchez, Carlos

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda. Madrid

Álvarez Gutiérrez, Francisco Javier

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

De Arriba Méndez, Sonia

Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Salamanca

Barros Monge, Manuel

Hospital van Buren. Facultad de Medicina.
Universidad de Valparaíso, Chile

Bergna, Miguel Ángel

Hospital del Tórax Dr. Antonio Cetrangolo.
Vicente López. Buenos Aires. Argentina

Carretero Gracia, José Ángel

Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Celis Preciado, Carlos Andrés

Asociación Colombiana de Neumología
y Cirugía de Tórax.
Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia
Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia).

Cisneros Serrano, Carolina

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Del Cuvillo Bernal, Alfonso

Hospital del Servicio Andaluz de Salud de
Jerez. Cádiz

Dávila González, Ignacio

Complejo Asistencial Universitario de
Salamanca.

Domínguez Ortega, Javier

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Flor Escriche, Xavier

EAP Chafarinas. Barcelona

García Lorenzo, Jacinto

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Gil Adrados, Ana Carmen

Centro de Salud La Solana
Talavera de la Reina. Toledo

Giner Donaire, Jordi

Enfermería de SEPAR
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Lobo Álvarez, Miguel Ángel

EAP Gandhi. Madrid

Lozano Blasco, Jaime

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Morán Rodríguez, Ana

Dispositivo de Cuidados Críticos y
Urgencias (DCCU) del Distrito de AP Bahía
de Cádiz-La Janda. Cádiz

Navarro Pulido, Ana María

Hospital El Tomillar. Área de Gestión
Sanitaria Sur. Sevilla

Olaguíbel Rivera, José María

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Ortega Casanueva, Cristina

Centro Médico Materno-Infantil Senda. Madrid

Piñera Salmerón, Pascual

Hospital General Universitario Reina Sofía.
Murcia

Rueda Esteban, Santiago

Hospital Universitario Clínico San Carlos.
Madrid

Sáez Martínez, Francisco José

Centro de Salud de Arganda del Rey.
Dirección Asistencial Sureste. Madrid

Soto Campos, Gregorio

Hospital Jerez de la Frontera. Cádiz

Trigueros Carrero, Juan Antonio

Centro de Salud de Menasalbas. Toledo

Uréndez Ruiz, Ana María

Enfermería GRAP
SAMU 061 Baleares

Valero Santiago, Antonio

Hospital Clinic i Universitari de Barcelona

Valverde Molina, José

Hospital General Universitario Santa Lucía.
Cartagena

Vázquez García, Juan Carlos

Director de Enseñanza, INER
Profesor titular de Neumología, UNAM-INER
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias – INER. Ciudad de México

Viejo Casas, Ana

Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla
(IDIVAL). Centro de Salud Pisueña-Cayón.
Cantabria.

Villacampa Aubá, José Miguel

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid

III. REVISORES

Participantes en la revisión de las recomendaciones (Delphi)

AEPap

Asensi Monzó, M.^a Teresa
Centro de Salud Serreria I. Valencia

Hernández Pombo, Gimena
Parc. Sanitari Pere Virgili. Centro de Salud Vila Olímpica

ALAT

Bortorello, Andrés
Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires. Argentina

Neffen, Hugo
Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias. Santa Fe. Argentina

Rojas, Ramón Ángel
San Miguel de Tucumán. Argentina

GRAP

Flor Escriche, Xavier
EAP Chafarinas. Barcelona

SEAIC

Álvarez Puebla, María José
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Antolín Amérigo, Darío
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Delgado Romero, Julio
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Habernau Mena, Alicia
Complejo Hospitalario de Mérida

Ibáñez Sandín, Paloma
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Miralles López, Juan Carlos
Hospital Reina Sofía. Murcia

Rial Prado, Manuel
Hospital Universitario A Coruña

Rodríguez Fernández, Fernando
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Sastre Domínguez, Joaquín
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Soto Retes, Lorena
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

SEFAC

Moranta Ribas, Francesc
Farmacia Moranta
Inca (Illes Balears)

Sánchez Marcos, Navidad
Farmacia Navidad Sánchez Marcos
San Sebastián de los Reyes (Madrid)

SEFC

Sancho López, Arantxa
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

SEFH

Garin Escrivá, Noe
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Martínez López, Icíar
Hospital Universitario Son Espases (Illes Balears)

SEICAP

Echeverría Zudaíne, Luis
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés

Escarrer Jaume, Mercedes
Clínica Juaneda. Palma de Mallorca

Torres Borrego, Javier
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

SEMERGEN

Aicart Bort, María Dolores
Centro de Salud de Rafalafena. Castellón

Helguera Quevedo, José Manuel
Centro de Salud Bajo Asón. Ampuero. Cantabria

Leal Correa, Bartolomé
Centro de Salud San Roque. Badajoz

SEMES

Bengoechea Calafell, Asier
Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia

Miguens Blanco, Iria
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

SemFYC

Cimas Hernando, Juan Enrique
Centro de Salud Contrueces-Vega. Gijón

Mascarós Balaguer, Enrique
Consultorio Auxiliar Arquitecto Tolsá, departamento
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Ocaña Rodríguez, Daniel
Centro de Salud Norte. Algeciras. Cádiz

SEMG

Niño Camacho, Manuel
Unidad de Gestión Clínica de Rota. Cádiz

Valero Pérez, José Miguel
Centro de Salud de Bétera. Valencia

SENP

García Marcos, Luis
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Martínez Gimeno, Antonio
Complejo Hospitalario Universitario. Toledo

Moreno Galdó, Antonio
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

SEORL-CCC

Armengot Carceller, Miguel
Hospital La Fe. Valencia

Mulloy, Joaquim
Hospital Clínic. Barcelona

SEPAR

Cebollero Rivas, Pilar
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Crespo Lessmann, Astrid
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Entrenas Costa, Luis Manuel
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

García García, Rocío
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

López Viña, Antolín
Coordinador representante de la SEPAR
Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid

Martínez Moragón, Eva
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Melero Moreno, Carlos
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Ojanguren Arranz, Íñigo
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Serra Batlles, Joan
Hospital General de Vic. Barcelona

Urrutia Landa, Isabel
Hospital de Galdakao. Vizcaya

SEPEAP

Lostal García, M^a Isabel
Centro de Salud Actur Oeste. Zaragoza

Martín Ruano, José
Centro de Salud San Juan. Salamanca

SPP

Chaves Loureiro, Cláudia Catarina
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Cordeiro Lopes, Carlos José
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte - Lisboa

Monteiro Drummond Freitas, Marta Susana
Centro Hospitalar Universitário de S. João - Porto Centro
Hospitalar Universitário de Coimbra

IV. CORRESPONSALES GEMA

Argentina

García, Gabriel

Coordinador representante de ALAT
Neumonología. Hospital Rossi La Plata.
Argentina

Colombia

Celis Preciado, Carlos Andrés

Representante de la Asociación
Colombiana de Neumología
Neumología. Hospital Universitario San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá

México

Vázquez García, Juan Carlos

Director de Enseñanza, INER
Profesor titular de Neumología, UNAM-INER
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias – INER. Ciudad de México

Chile

Fernández, Patricia

Centro de Investigaciones Médicas
Respiratorias de Santiago de Chile. Chile

Portugal

Ferreira, Jorge

Coordinador representante de la Sociedad
Portuguesa de Pneumologia (SPP).
Hospital de São Sebastião – ULSEDV,
Santa Maria da Feira. Portugal.

V. REVISORES DE LAS PUBLICACIONES DE LA ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE GEMA 5.5

Crespo Lessmann, Astrid

Neumología. Servicio de Neumología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Lobo Álvarez, Miguel Ángel

Medicina de Familia. EAP Gandhi. Madrid

Gimeno Díaz de Atauri, Álvaro

Pediatría. Servicio de Neumología Infantil.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Soto Retes, Lorena

Alergología. Servicio de Alergología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Índice

Prólogo	13
Objetivo	15
Método	16
Búsqueda de la evidencia	
Clasificación de la evidencia	
Clasificación de las recomendaciones	
Redacción y consenso del texto y de las recomendaciones	
Método seguido para la actualización bibliográfica de GEMA 5.5	
Listado de acrónimos	19
1. Introducción	23
1.1 Definición	
1.2 Prevalencia	
1.3 Factores de riesgo	
1.4 Patogenia	
1.5 Asma infantil	
2. Diagnóstico	39
2.1 Clínica	
2.2 Función pulmonar en el adulto	
2.3 Función pulmonar en el niño	
2.4 Estudio de la alergia	
2.5 Clasificación de la gravedad en adultos	
2.6 Control y métodos de medición	
2.7 Remisión	
2.8 Control y clasificación de gravedad en el niño	
3. Tratamiento de mantenimiento	65
3.1 Objetivos	
3.2 Tratamiento farmacológico	
3.3 Otros tratamientos	
3.4 Educación	
4. Evaluación y tratamiento de la crisis de asma	99
4.1 Introducción y factores de riesgo vital	
4.2 Evaluación de la gravedad	

4.3 Tratamiento	
4.4 Criterios de hospitalización	
4.5 Criterios de alta hospitalaria	
4.6 Derivación y control tras alta	
5. Tratamiento del asma en el niño	115
5.1 Educación	
5.2 Tratamiento de mantenimiento	
5.3 Evaluación y tratamiento de la crisis de asma	
6. Rinitis y rinosinusitis asociadas al asma	133
6.1 Definición y epidemiología	
6.2 Diagnóstico y clasificación	
6.3 Rinitis y asma	
6.4 Tratamiento de la rinitis alérgica	
6.5 Rinosinusitis. Poliposis nasal	
7. Asma grave no controlada	151
7.1 Conceptos y definiciones	
7.2 Diagnóstico y evaluación	
7.3 Fenotipos del asma grave no controlada	
7.4 Tratamiento	
7.5 Asma grave no controlada en el niño	
8. Circunstancias especiales	191
8.1 Solapamiento de asma y EPOC (ACO)	
8.2 Asma y embarazo	
8.3 Asma ocupacional	
8.4 Asma inducida por el ejercicio físico	
8.5 Enfermedad respiratoria exacerbada por <i>ácido acetilsalicílico</i> (EREA)	
8.6 Obstrucción laríngea inducible	
8.7 Asma y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	
8.8 Aspergilosis broncopulmonar alérgica	
8.9 Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)	
8.10 Síndrome hipereosinofílico idiopático	
9. Aspectos organizativos. Difusión de GEMA	233
9.1 Continuidad asistencial	
9.2 Unidad de Asma	
9.3 Implementación de la GEMA	
9.4 Telemedicina y asma	

Prólogo

Nos complace enormemente presentar la versión 5.5 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), correspondiente a la actualización del año 2025. GEMA es una guía clínica independiente basada en evidencia científica y elaborada por un equipo multidisciplinario de especialistas pertenecientes a 18 sociedades científicas nacionales e internacionales. Constituye la referencia principal sobre asma para el mundo hispanohablante. No se trata de una extensa recopilación del conocimiento científico sobre el asma, sino más bien de un documento breve y preciso, que contiene la información esencial para que los profesionales de la salud, incluso aquellos no especializados en esta patología, puedan ofrecer a sus pacientes una atención clínica de calidad. Su brevedad, concreción y claridad son elementos clave para una aplicación efectiva. Está disponible en distintos formatos en www.gemasma.com.

Una de las principales fortalezas de GEMA radica en su actualización anual. Esta labor es exclusiva del Comité Ejecutivo GEMA, asistido por una comisión de cuatro expertos (proGEMA), encargados de revisar los artículos sobre asma publicados en revistas indexadas durante el año anterior. Esta comisión está formada por los doctores Astrid Crespo (Neumología), Miguel Ángel Lobo (Medicina Familiar), Lorena Soto (Alergología) y Álvaro Gimeno (Pediatría). La selección de los artículos más relevantes es fundamental para determinar los cambios significativos en cada actualización anual.

Los principales cambios de esta edición (destacados en azul para facilitar su identificación) incluyen:

- Nuevos factores de riesgo identificados para el desarrollo de asma, como el peso muy bajo al nacer (<1500 g).
- Actualización del objetivo terapéutico principal del tratamiento del asma, orientado a lograr y mantener la remisión clínica rápidamente, previniendo exacerbaciones, controlando síntomas y optimizando la función pulmonar.
- Revisión del uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con exacerbaciones graves atendidos en servicios de urgencias, área donde la evidencia sigue siendo limitada, aunque se han publicado nuevas investigaciones.
- Nuevas evidencias sobre la terapia MART en mayores de 12 años y recomendaciones actualizadas sobre el uso de salbutamol en población pediátrica.
- Actualización del apartado sobre biológicos en población pediátrica con asma grave, incluyendo una nueva tabla resumen.
- Nuevas evidencias sobre el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la rinosinusitis crónica, con o sin pólipos, así como la incorporación de nuevos fármacos biológicos.

GEMA5.5

- Evidencias actualizadas respecto al uso de fármacos biológicos para el tratamiento del asma grave no controlada (AGNC) y actualización del algoritmo terapéutico según el fenotipo.
- Actualización del apartado sobre aspergilosis broncopulmonar alérgica siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo ISHAM-ABPA 2024 sobre diagnóstico, clasificación y tratamiento.
- Nuevas evidencias sobre tratamientos biológicos para la granulomatosis eosinofílica con poliangieítis (GEPa), incluyendo benralizumab como nuevo tratamiento aprobado por agencias reguladoras sanitarias.
- Incorporación habitual de referencias bibliográficas relevantes específicas.

Por último, en representación del Comité Ejecutivo GEMA, auténtico motor que impulsa esta guía, queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento por el imprescindible apoyo brindado por parte de la industria farmacéutica española. Confiamos en que esta edición de GEMA 5.5 alcance, como mínimo, el reconocimiento obtenido por las versiones precedentes, y consiga una notable difusión e impacto entre los profesionales sanitarios, ayudando así a reforzar su formación y la calidad de la atención prestada.

Dr. Carlos Almonacid Sánchez y Dr. Vicente Plaza
en representación del Comité Ejecutivo de GEMA

Objetivo

El principal objetivo de la presente guía es mejorar el control y calidad de vida de las personas con asma mediante el incremento de la formación técnica de los profesionales sanitarios que deben atenderles, en particular en los aspectos relacionados con la prevención y valoración diagnóstica-terapéutica de la enfermedad.

No obstante, la GEMA es una plataforma que aglutina una serie de acciones complementarias, todas diseñadas para alcanzar el objetivo antes descrito, entre las que sobresale el presente documento, una guía de práctica clínica basada en la evidencia.

Posteriormente, otros documentos (*GEMA de Bolsillo*, *GEMA de Pacientes*, *GEMA Educadores*, etc.) irán completando la “familia” de la GEMA.

Específicamente, el presente documento (guía de práctica clínica) y toda la estrategia que conforma la plataforma GEMA 5.5 están dirigidos a profesionales del ámbito de Medicina Familiar y Comunitaria, Pediatría de Atención Primaria, Neumología, Alergología, Neumología Pediátrica y Alergología Pediátrica, Otorrinolaringología, Farmacología Clínica, Farmacia Hospitalaria, Farmacia Comunitaria y de Atención Primaria, Enfermería General y Especializada en Patología Respiratoria, educadores, profesorado, pacientes, familiares y cuidadores de pacientes.

Método

Búsqueda de la evidencia. Partiendo de la edición previa (completa) de la GEMA¹, editada en 2015, y siguiendo las recomendaciones para la Actualización de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud², los miembros del Comité Ejecutivo realizaron una búsqueda sistemática, con evaluación y selección de las publicaciones aparecidas sobre asma desde 2015 hasta 2020 (Proyecto Pro-GEMA). Tras revisión de las revistas de Neumología, Alergología, Pediatría, Atención Primaria, Medicina Interna y Otorrinolaringología de elevado factor de impacto y clasificadas entre los dos primeros cuartiles de su especialidad, se seleccionaron **120** trabajos (resúmenes disponibles en <http://www.progema-gemasma.com/foco.html>) que se consideraron de interés para la actualización de la guía y que se proporcionaron a los redactores para su consideración. Además, se les animó a efectuar sus propias búsquedas bibliográficas específicas para temas concretos. Para ello, se siguió el procedimiento habitualmente establecido en la elaboración de guías de práctica clínica³. Así mismo, se revisaron los listados de referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales^{4,5} para identificar las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Estas guías se buscaron en bases de datos especializadas (*National Guideline Clearinghouse*, *National Library of Guidelines*) y en el metabuscador de literatura médica TRIP database. Se consultaron las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (DARE y HTA database) y *The Cochrane Library* para identificar revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías adicionales. La búsqueda se completó con una actualización de las revisiones sistemáticas a partir de su fecha de búsqueda y de los estudios relevantes en las principales bases de datos electrónicas de estudios originales (MEDLINE, CENTRAL y EMBASE).

Clasificación de la evidencia. Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la clasificación alfabética (tabla 0.1), que clasifica la calidad de la información en cuatro categorías (A, B, C, D) y que representan un gradiente de confianza en los resultados obtenidos en los estudios disponibles. La categoría A correspondería a una calidad alta y la D a una calidad muy baja. La confianza en los resultados, en el caso de la categoría A, es alta siendo improbable que estudios posteriores modifiquen los resultados disponibles. Por el contrario, en el caso de las categorías inferiores, C o D, la confianza será baja o muy baja, siendo muy probable que estudios posteriores modifiquen los resultados, o incluso la dirección del efecto. No obstante, se debe recordar que dicho sistema resulta muy útil para categorizar la evidencia de la eficacia terapéutica de fármacos u otras acciones terapéuticas, pero puede infravalorar otros. De ahí que las evidencias de los estudios que determinaron la idoneidad de algunas exploraciones diagnósticas se clasificaron con frecuencia con un nivel de evidencia C.

Teniendo en cuenta la reciente aparición de nuevos enfoques para clasificar la calidad de la evidencia basados en otros aspectos, además del diseño de los estudios^{6,7}, se utilizaron algunas características marco GRADE⁸, aunque este no se aplicó de una forma completa.

Clasificación de las recomendaciones. Para clasificar la relevancia y consistencia de las recomendaciones clínicas, se siguió el mismo método empleado en las anteriores

Tabla 0.1. Clasificación de la calidad de la evidencia

Categoría de la evidencia	
A	RS de EAC con o sin MA; y EAC con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.
B	RS de EAC con o sin MA; y EAC con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes.
C	La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.
D	Experiencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

RS: revisiones sistemáticas; EAC: estudios aleatorizados y controlados; MA: metanálisis.

ediciones de la GEMA, que las categoriza en dos niveles: recomendaciones robustas (R1), que representan aquellas en las que el grupo elaborador de la guía confía que conlleven más beneficios que riesgos; y recomendaciones débiles (R2), aquellas en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conllevará más beneficios que riesgos. Para efectuar esta distribución en R1 o R2 se ponderó la calidad de la información (a partir de la clasificación mencionada), el balance entre los riesgos y los beneficios de las intervenciones, los costes (según literatura especializada disponible), así como los valores y preferencias de los pacientes (mediante la participación de miembros de la FENAER).

La categorización del nivel de recomendación se estableció mediante consenso, primero entre todos los redactores (ver más adelante método de trabajo seguido) y finalmente, con los revisores (mediante método Delphi), cuya opinión fue vinculante para la redacción final de todas las recomendaciones.

Redacción y consenso del texto y de las recomendaciones. El desarrollo del trabajo de redacción se basó en un sistema de consenso piramidal. Desde el consenso inicial entre los autores de cada capítulo, hasta el gran consenso final, de todo el documento, de todos los redactores y revisores. Tomando como base el documento elaborado en la anterior edición y las nuevas referencias bibliográficas sobre asma aparecidas desde 2015 hasta 2020, un grupo de redactores y coordinadores formado por expertos provenientes de las sociedades científicas participantes efectuaron una nueva redacción (incluidas la clasificación de la evidencia y de las recomendaciones) del fragmento del capítulo que se les asignó. Los redactores enviaron sus textos a cada uno de los coordinadores de cada capítulo, formado por los miembros del Comité Ejecutivo de la GEMA. Tras la unificación y revisión de los textos por el coordinador del capítulo, este remitió el borrador a todos los redactores del mismo, para efectuar el primer consenso parcial. Tras las modificaciones se fusionaron todos los capítulos en un solo documento, que a su vez fue de nuevo enviado a todos los redactores y coordinadores para su discusión telemática (y cuando se precisó, en grupos de trabajo, presencial) y aprobación. El documento resultante se remitió a expertos en metodología de guías de práctica clínica del Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria (INPECS), que efectuaron una revisión crítica de la metodología y redacción del texto y recomendaciones. Tras dichas modificaciones y mejoras, finalmente, las recomendaciones fueron revisadas y consensuadas

(mediante método Delphi) por un grupo de expertos en asma provenientes de las sociedades participantes. Las recomendaciones que no alcanzaron un determinado nivel de consenso fueron eliminadas del documento final.

Método seguido para la actualización bibliográfica de GEMA 5.5. Cuatro expertos en asma, los doctores Astrid Crespo (Neumología), Miguel Ángel Lobo (Medicina de Familia), Álvaro Gimeno (Pediatría) y [Lorena Soto](#) (Alergología) revisaron los artículos que sobre la enfermedad se publicaron tras la anterior actualización de GEMA (GEMA 5.4). Las revistas que revisaron son las de mayor factor de impacto, muchas de ellas figuran entre los primeros cuartiles de las especialidades de Neumología, Alergología, Pediatría, Medicina de Familia y Medicina Interna. Como en otras ocasiones, esta selección fue la que han manejado preferentemente, aunque no exclusivamente, los miembros del Comité Ejecutivo GEMA para debatir y decidir la mayoría de las novedades de esta nueva GEMA 5.5.

Independencia editorial

El proyecto GEMA^{5.0} fue financiado por las industrias farmacéuticas que figuran en la contraportada del documento. Los puntos de vista de estas entidades financiadoras no influyeron en el contenido de la guía.

Los redactores de la presente guía declaran haber recibido en los dos últimos años honorarios por su participación en reuniones, congresos o trabajos de investigación organizados por las siguientes industrias farmacéuticas: ALK, AstraZeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Leti, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Orion, Pfizer, Sanofi, Teva y Zambón.

Bibliografía

1. Plaza V (Coord). Guía Española para el Manejo del Asma 4.0 (GEMA^{4.0}). Madrid: Luzán 5; 2015.
2. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01.
4. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2019). Disponible en <https://ginasthma.org/gina-reports/>
5. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma 2019 (BTS 2019). Disponible en <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336(7650): 924-6.
7. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en la guía de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013; 49(6): 261-7.
8. Página web oficial de The GRADE working group. Disponible en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Listado de acrónimos

- AAS.** *Ácido acetilsalicílico*
- A β_2 A.** Agonista β_2 adrenérgico
- ABPA.** Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- ACD.** Asma de control difícil
- ACO.** Solapamiento de asma y EPOC (acrónimo del texto en inglés)
- ACQ.** Cuestionario de Control del Asma (acrónimo del texto en inglés)
- ACR.** American College of Rheumatology
- ACT.** Test de Control del Asma (acrónimo del texto en inglés)
- AE.** Atención Especializada
- AEPap.** Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
- AET.** Asma exacerbada por el trabajo
- AGA.** Agudización grave del asma
- AGNC.** Asma grave no controlada
- AINE.** Antiinflamatorio no esteroideo
- AIRQ.** Asthma Impairment and Risk Questionnaire
- ALAT.** Asociación Latinoamericana del Tórax
- ANCA.** Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos
- AO.** Asma ocupacional
- AP.** Atención Primaria
- APM.** Alto peso molecular
- ARIA.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
- ARLT.** Antagonista de los receptores de los leucotrienos
- ASL.** Acetil salicilato de lisina
- ATS.** American Thoracic Society
- Bd.** Broncodilatación
- BFC.** Broncofibroscopia
- BPM.** Bajo peso molecular
- c/.** Cada
- C-ACT.** Childhood Asthma Control Test
- CAN.** Control del asma en niños
- CENS.** Cirugía endoscópica nasosinusal
- CoV.** Coronavirus.
- COVID-19.** Enfermedad por coronavirus 2019 (acrónimo del texto en inglés, COroNaVirus Disease 2019).
- COX.** Ciclooxygenasa
- CPAP.** Presión positiva continua en la vía aérea
- CVRS.** Calidad de vida relacionada con la salud
- EAACI.** Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (acrónimo del texto en inglés)
- EAC.** Estudios aleatorizados y controlados
- EC.** Ensayo clínico
- ECRHS.** Estudio Europeo de Salud Respiratoria (acrónimo del texto en inglés)
- ELISA.** Enzyme Linked Immunosorbent Assay (acrónimo del texto en inglés)
- EPOC.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- EREA.** Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (y AINE)
- ERS.** European Respiratory Society
- EVA.** Escala visual analógica
- FDA.** Food and Drug Administration
- FEF_{25-75 %}**. Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % de la FVC
- FEM.** Flujo espiratorio máximo
- FENAER.** Federación Nacional de Asociaciones de Enfermedades Respiratorias
- FEOS.** Puntuación ponderada del FEV₁, Exacerbaciones, OCS y síntomas asmáticos para determinar la respuesta a fármaco biológico
- FEV₁**. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- FE_{NO}**. Fracción de óxido nítrico exhalado
- FQ.** Fibrosis quística
- FVC.** Capacidad vital forzada
- GATA.** Factores de transcripción de la Guanina, Adenina y Timina
- GC.** Glucocorticoide
- GCI.** Glucocorticoide inhalado
- GCIN.** Glucocorticoide intranasal
- GCO.** Glucocorticoide oral
- GEMA.** Guía Española para el Manejo del Asma
- GEPA.** Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis
- GINA.** Global INitiative for Asthma
- GLY.** Glicopirronio
- GM-GSF.** Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (acrónimo del texto en inglés)
- GPC.** Guía de práctica clínica
- GRAP.** Sociedad de Respiratorio de Atención Primaria
- h.** Hora
- HAM.** Moco de alta atenuación
- HCE.** Historia clínica electrónica
- HEPA.** Filtro de aire de elevado rendimiento para partículas (acrónimo del texto en inglés)
- HFC.** Propelentes hidrofluorocarbonados
- HRB.** Hiperrespuesta bronquial
- IECA.** Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
- Ig.** Inmunoglobulina
- IgE.** Inmunoglobulina E
- IL.** Interleucina
- ILC2.** Células linfoides innatas
- IM.** Vía intramuscular
- IMC.** Índice de masa corporal
- IND.** Indacaterol
- INPECS.** Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria (antiguo Centro Cochrane Iberoamericano)
- IOS.** Oscilometría forzada de impulsos
- IP.** Inhalador presurizado
- IPA.** Índice predictivo de asma
- IPT.** Informe de posicionamiento terapéutico

ISAAC. International Study of Asthma and Allergy in Childhood
ISHAM. International Society for Human and Animal Mycology
IT. Inmunoterapia
IV. Vía intravenosa
kg. Kilogramo
LABA. Agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (acrónimo del texto en inglés)
LAMA. Antimuscarínico de acción prolongada
LCFA. Limitación crónica del flujo aéreo
LIN. Límite inferior de la normalidad
l/min. Litros/minuto
LT. Linfocito T
LTH. Linfocito T colaborador
LTNK. Linfocito T citolítico espontáneo
LTP. Proteína transportadora de lípidos (acrónimo del texto en inglés)
MA. Metanálisis
MART. Estrategia terapéutica de mantenimiento y de alivio (acrónimo del texto en inglés)
MF. Mometasona furoato
Mg. Magnesio
mg. Miligramo
µg. Microgramo
mm Hg. Milímetros de mercurio
n. Población muestral
NARES. Rinitis no alérgica eosinofílica (acrónimo del texto en inglés)
NEB. Nebulizado
O₂. Oxígeno
OLI. Obstrucción laríngea inducible
OR. Cociente o razón de posibilidades (del inglés odds ratio)
p-ACT. Test del Control del Asma en Embarazadas (del inglés, Pregnancy Asthma Control Test)
PaO₂. Presión arterial de oxígeno
PaCO₂. Presión arterial de anhídrido carbónico
PBD. Prueba broncodilatadora
PBE. Provocación bronquial específica
PEF. Flujo espiratorio máximo
PG. Prostaglandina
PM. Prueba de metacolina
pMDI. Inhalador de cartucho presurizado con dosis medida (acrónimo del texto en inglés)
PN. Poliposis nasal
POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica y poliposis nasal
PPB. Partículas por mil millones
PPBE. Prueba de provocación bronquial específica
PS. Polisinusitis
RA. Rinitis alérgica
RADS. Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (acrónimo del texto en inglés)
RGE. Reflujo gastroesofágico

- RNA.** Rinitis no alérgica
- Rint.** Medida de las resistencias por oclusión
- RR.** Riesgo relativo
- RS.** Rinosinusitis
- RSC.** Rinosinusitis crónica
- RSCcPN.** Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- RSS.** Revisiones sistemáticas
- SABA.** Agonista β_2 adrenérgico de acción corta (acrónimo del texto en inglés)
- SAHS.** Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
- SAMA.** Antimuscarínicos de acción corta (acrónimo del texto en inglés)
- SaO₂.** Saturación de oxihemoglobina (porcentaje)
- SARS.** Síndrome respiratorio agudo grave (acrónimo del texto en inglés)
- SEAIC.** Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
- SEFAC.** Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria
- SEFC.** Sociedad Española de Farmacología Clínica
- SEFH.** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- SEICAP.** Sociedad Española de Inmunología Clínica-Alergología y Asma Pediátrica
- SEMERGEN.** Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
- SEMES.** Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
- semFYC.** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
- SEMG.** Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
- SENP.** Sociedad Española de Neumología Pediátrica
- SEORL.** Sociedad Española de Otorrinolaringología
- SEPAR.** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- SEPEAP.** Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
- SHE.** Síndrome hipereosinofílico
- SIGRE.** Sistema integrado de gestión y recogida de envases
- SNOT-22.** Sino-Nasal Outcome Test 22
- SPAIC.** Sociedade Portuguesa de Alergologia e Inmunologia Clínica
- SPP.** Sociedade Portuguesa de Neumologia (acrónimo del texto en portugués)
- TACAR.** Tomografía computarizada de alta resolución
- TAI.** Test de Adhesión a los Inhaladores
- TC.** Tomografía computarizada
- TLC.** Capacidad pulmonar total
- TNF α .** Factor de necrosis tumoral alfa (acrónimo del texto en inglés)
- TSLP.** Linfopoyetina estroma del timo
- UA.** Unidad de asma
- UCI.** Unidad de cuidados intensivos
- uLTE 4.** Leucotrieno E 4 en orina
- VMNI.** Ventilación mecánica no invasiva
- VO.** Vía oral
- WAO.** Organización Mundial de Alergia (acrónimo del texto en inglés)
- x'.** Por minuto



1.

Introducción

1.1 Definición

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. 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 espontáneamente¹. 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 sociedad².

1.2 Prevalencia

Varía ostensiblemente en el mundo, oscila entre el 2 % de Tartu (Estonia) y el 11,9 % en Melbourne (Australia). Además, la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses varía entre el 4,1 % en Mumbai (India) y el 32 % en Dublín (Irlanda)^{3,4}.

C

Según un estudio del Global Burden of Disease 2015, la prevalencia del asma ha aumentado, en todo el mundo, desde 1990 a 2015 en un 12,6 %. Por el contrario, la tasa de mortalidad estandarizada por edad ha disminuido casi un 59 % en ese mismo periodo⁵. Este aumento de prevalencia afecta sobre todo a personas de mediana edad y a mujeres, y puede explicarse por un aumento del asma alérgica, con estabilización de la no alérgica⁶.

C

El Estudio Europeo de Salud Respiratoria en España constató unas tasas de 4,7 % en Albacete, 3,5 % en Barcelona, 1,1 % en Galdácano, 1 % en Huelva y 1,7 % en Oviedo⁷.

C

Otros estudios recientes constatan prevalencias muy dispares en función de diferentes variables, como: la edad (adolescentes), entre el 10,6 %⁸ y el 13,4 %⁹; el método empleado (autorreferido por el paciente), 13,5 %¹⁰; o el ámbito del estudio (ambiente laboral), 2,5 %¹¹.



En España, un estudio realizado en Navarra mostró una prevalencia de un 10,6 % en adolescentes⁸. En otro estudio también llevado a cabo en Navarra, pero diseñado y realizado en el ámbito rural, se encontró una prevalencia de asma del 13,4 % en adolescentes, siendo esta última ligeramente superior en el sexo femenino (13,7 % frente a 10,9 %), observándose rinitis, sibilancias (sobre todo asociadas a la actividad física), y tos seca como síntomas relacionados⁹.



Un estudio realizado en Argentina mostró una prevalencia de asma en adultos (de 20 a 44 años) del 6,4 %¹² (tabla 1.1).



Tabla 1.1. Prevalencia de asma en adultos y adolescentes				
Autor	Ámbito	Año	Prevalencia	Comentarios
Álvarez ⁸	Navarra	2014	10,6 %	Adolescente
Elizalde ⁹	Navarra(rural)	2018	13,4 %	Adolescente
Vila-Rigat ¹¹	Barcelona	2014	2,5 %	Población laboral 16-64 años
López ¹⁰	Madrid	2017	6,3 %/13,5 %	Asma actual/asma acumulada
Arias ¹²	Argentina	2018	6,4 %	Adultos 20-44 años

1.3 Factores de riesgo

Deben distinguirse los factores asociados a la aparición de síndrome asmático de aquellos que son desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma.

Respecto de los factores asociados a la aparición de asma, en la tabla 1.2, se muestran los más estudiados o con mayor grado de asociación. Muchos de los factores relacionados con el huésped son perinatales, mientras que los factores ambientales son muy variables y pueden actuar a diferentes edades del paciente.

Por otro lado, en la tabla 1.3, se exponen los factores desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma más frecuentes. Es importante conocerlos porque pueden dar lugar a situaciones graves y, por consiguiente, deben ser evitados.

Los factores genéticos están adquiriendo cada vez mayor relevancia a medida que avanza la investigación. Los estudios actuales señalan su protagonismo en la aparición de asma, la expresión fenotípica de la enfermedad, la

Tabla 1.2. Factores asociados a la aparición de asma

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación	Tipo de estudio	Referencia
FACTORES DEL HUÉSPED				
Atopia	C	OR 3,5 (2,3-5,3)	b	Arbes 2007 ¹³
Menarquia temprana	C	OR 1,08 (1,04-1,12)	b	Minelli 2018 ¹⁴
Obesidad	B	RR 1,50 (1,22-1,83)	a	Egan 2013 ¹⁵
Hiperrespuesta bronquial	C	OR 4,2 (1,92-9,23)	b	Carey 1996 ¹⁶
Rinitis	C	OR 3,21 (2,21-4,71)	b	Guerra 2002 ¹⁷
	C	OR 4,16 (3,57-4,86)	b	Burgess 2007 ¹⁸
	C	RR 3,53 (2,11-5,91)	b	Shaaban 2008 ¹⁹
FACTORES PRENATALES Y PERINATALES				
Edad de la madre	C	OR 0,85 (0,79-0,92) 1,4	b	Gómez 2018 ²⁰
Preeclampsia	C	OR 4,01 (1,11-14,43)	b	Stokholm 2017 ²¹
Prematuridad	B	OR 2,81 (2,52-3,12) 2	a	Been 2014 ²²
	B	OR 1,37 (1,17-1,62) 3	a	Been 2014 ²²
	C	OR 4,30 (2,33-7,91)	b	Leps 2018 ²³
Muy bajo peso al nacer <1500 g	B	OR: 1,97 (1,29-3,01)	a	Ni 2023 ²⁴
Cesárea	C	HR 1,52 (1,42-1,62)	b	Tollânes 2008 ²⁵
Ictericia neonatal	C	OR 1,64 (1,36-1,98)	b	Ku 2012 ²⁶
Lactancia	C	OR 0,88 (0,82-0,95) 4	b	Silvers 2012 ²⁷
	B	OR 0,70 (0,60-0,81) 4	a	Gdalevich 2001 ²⁸
Consumo de tabaco durante la gestación	C	OR 1,72 (1,11-2,67)	b	Strachan 1996 ²⁹
	A	OR 1,85 (1,35-2,53)	a	Burke 2012 ³⁰
	C	OR 2,70 (1,13-6,45)	b	Cunningham 1996 ³¹
	C	OR 1,65 (1,18-2,31)	b	Neuman 2012 ³²
Dieta de la madre	C	OR 0,49 (0,27-0,90) 2,4	b	Litonjua 2006 ³³
	A	OR 0,54 (0,33-0,88) 5,4	a	Wolks 2017 ³⁴
	C	OR 0,33 (0,11-0,98) 4	b	Devereux 2007 ³⁵
	A	OR 0,86 (0,78-0,95) 6,4	a	García-Marcos 2013 ³⁶
Dieta del lactante	A	RR 0,66 (0,47-0,94) 7,4	d	Hibbs 2018 ³⁷
Función pulmonar del neonato	C	OR 2,10 (1,12-3,93)	b	Håland 2006 ³⁸
Sobrepeso de la madre	A	OR 1,09 (1,00, 1,19)	b	Rosenquist 2023 ³⁹
Obesidad de la madre	A	OR 1,10 (0,99, 1,21)	b	Rosenquist 2023 ³⁹

HR: hazard ratio; OR: odds ratio. Tipo de estudio: a metanálisis-revisión sistemática, b estudio epidemiológico prospectivo, c estudio epidemiológico retrospectivo, d ensayo clínico.

Comentarios: **1** en sexo femenino, **2** muy prematuros, **3** moderadamente prematuros, **4** factor protector, **5** nivel de vitamina D al comienzo de la gestación, **6** dieta mediterránea, **7** suplemento de vitamina D, **8** exposición a perro, **9** exposición a gato, **10** vivir en granja, **11** infección viral no respiratoria, **12** tabaquismo pasivo, **13** no asociación, **14** exposición prenatal, **15** exposición postnatal, **16** solo con estrógenos.

Tabla 1.2. Factores asociados a la aparición de asma

Factores de riesgo	Evidencia	Asociación	Tipo de estudio	Referencia
FACTORES AMBIENTALES				
Aeroalérgenos	C	OR 0,49 (0,29-0,83) 8,4	b	Kerkhof 2009 ⁴⁰
	C	OR 0,68 (0,49-0,95) 9,4	b	Kerkhof 2009 ⁴⁰
Alérgenos laborales	C	RR 2,2 (1,3-4,0)	b	Kogevinas 2007 ⁴¹
	C	OR 0,55 (0,43-0,70) 10,4	b	Hoppin 2008 ⁴²
Infecciones respiratorias	C	OR 0,52 (0,29-0,92) 11,4	b	Illli 2001 ⁴³
Tabaco	C	RR 3,9 (1,7-8,5)	b	Gilliland 2006 ⁴⁴
	C	HR 1,43 (1,15-1,77)	b	Coogan 2015 ⁴⁵
	C	HR 1,21 (1,00-1,45) 12	b	Coogan 2015 ⁴⁵
Contaminación ambiental	A	OR 1,34 (1,17-1,54)	a	Orellano 2018 ⁴⁶
FÁRMACOS				
Paracetamol	C	OR 1,26 (1,02-1,58)	b	Sordillo 2015 ⁴⁷
Antiácidos	A	RR 1,45 (1,35-1,56)	a	Lai 2018 ⁴⁸
Antibióticos	B	OR 1,12 (0,88-1,42) 13	a	Marra 2006 ⁴⁹
	C	OR 0,6 (0,4-0,96) 4	b	Goksör 2013 ⁵⁰
	C	HR 1,23 (1,20-1,27) 14	b	Loewen 2018 ⁵¹
	C	OR 1,75 (1,40-2,17) 15	b	Hoskin-Parr 2013 ⁵²
Terapia hormonal sustitutiva	C	HR (1,54 (1,13-2,09) 16	b	Romieu 2010 ⁵³

HR: hazard ratio; OR: odds ratio. Tipo de estudio: a metanálisis-revisión sistemática, b estudio epidemiológico prospectivo, c estudio epidemiológico retrospectivo, d ensayo clínico.

Comentarios: **1** en sexo femenino, **2** muy prematuros, **3** moderadamente prematuros, **4** factor protector, **5** nivel de vitamina D al comienzo de la gestación, **6** dieta mediterránea, **7** suplemento de vitamina D, **8** exposición a perro, **9** exposición a gato, **10** vivir en granja, **11** infección viral no respiratoria, **12** tabaquismo pasivo, **13** no asociación, **14** exposición prenatal, **15** exposición postnatal, **16** solo con estrógenos.

respuesta individual a los factores desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma y, muy especialmente, en la respuesta a las nuevas terapias en los casos de asma grave⁵⁴.

Finalmente, cabe destacar la evidencia creciente sobre la importancia de la contaminación ambiental, tanto en el interior de los edificios, por la combustión de biomasa, como en el aire exterior, por la combustión de los productos de origen fósil^{55,56}. Esta contaminación ambiental se comporta como factor asociado a la aparición de asma y como factor desencadenante de síntomas o de agudizaciones de asma. Además, contribuye a incrementar la morbi-mortalidad del asma, así como la incidencia de otras enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares y diversos tipos de cáncer⁵⁷.

Tabla 1.3. Factores desencadenantes de síntomas y agudizaciones de asma

Factores ambientales	Atmosféricos	Polución	SO ₂ , NO ₂ , ozono, CO, partículas en suspensión
		Cambios climáticos extremos	Huracanes, tornados, tormentas eléctricas, tormentas de arena, tormentas de nieve, olas de calor
		Vegetales	Polen de gramíneas Polen de árboles Polen de malezas
	Domésticos	Ácaros del polvo	Epitelio de animales Cucaracha
	Hongos y virus	<i>Alternaria alternata</i> <i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Penicillium</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>
		Rinovirus y otros virus respiratorios	
Factores sistémicos	Fármacos	Antibióticos	β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos
		Ácido acetilsalicílico	AINE
	Alimentos	Leche de vaca	Cereales
		Huevo	Pescados
		Frutos secos	Mariscos
		Alimentos con sulfitos	Frutos secos, vino, zumos de limón, lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc.
		Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)	
	Otros	Veneno de himenópteros	<i>Apis melífera</i> (abeja)
			<i>Vespula spp</i> , <i>Polistes dominulus</i> (avispa)
Factores laborales	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR BAJA	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Fármacos	Industria farmacéutica	
	Anhídridos	Industria del plástico	
	Diisocianatos	Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes	
	Maderas	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías	
	Metales	Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas	
	Otros	Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE MASA MOLECULAR ALTA	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Ganaderos, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industria del cacao, del café, del té, industria textil	
	Alimentos	Industria alimentaria	
	Enzimas vegetales	Industria alimentaria, industria farmacéutica	
	Gomas vegetales	Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios	
	Hongos y esporas	Panaderías, granjas, agricultores	
	Enzimas animales	Molinos, fabricación de carmín	

1.4 Patogenia

La inflamación afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal, y está presente aun cuando los síntomas son episódicos. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente⁵⁸. El epitelio inicia la respuesta a sustancias inhaladas secretando citocinas como *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), IL-33 y IL-25, que son cruciales para la activación del sistema inmunitario innato tipo 2 (tabla 1.4)^{61,62}. 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 (tabla 1.5). Por otro lado, las células dendríticas promueven el desarrollo de linfocitos *T-helper* (Th2) con secreciones de citocinas tipo 2 anteriormente descritas. Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación T2, sino que también hay otras moléculas como la IL-17 y el IF- γ , que intervendrían en la denominada asma T2 bajo. Las moléculas que hacen posible este proceso inflamatorio se resumen en la tabla 1.6.



Tabla 1.4. Células y elementos estructurales de la vía respiratoria implicadas en el asma

Epitelio bronquial: está dañado, con pérdida de células ciliadas y secretoras. Las células epiteliales son sensibles a los cambios de su microambiente, expresan múltiples proteínas inflamatorias y liberan citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos en respuesta a modificaciones físicas. Los agentes contaminantes y las infecciones víricas también pueden estimular su producción. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial puede ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en asma⁵⁹.

Musculatura lisa bronquial: sus células muestran un aumento de proliferación (hiperplasia) y crecimiento (hipertrofia) expresando mediadores proinflamatorios, similares a los de las células epiteliales⁶⁰.

Células endoteliales: participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea, mediante la expresión de moléculas de adhesión.

Fibroblastos y miofibroblastos: estimulados por mediadores inflamatorios y de crecimiento, producen componentes del tejido conectivo, como colágeno y proteoglicanos, que están implicados en la remodelación de la vía aérea.

Nervios colinérgicos de la vía aérea: se pueden activar por reflejos nerviosos y causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden provocar síntomas como la tos y la opresión torácica, y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.

Los pacientes con asma pueden presentar un fenómeno, denominado remodelación de las vías respiratorias, que incluye: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocia a una progresiva pérdida de la función pulmonar⁷¹. Algunos de estos procesos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible⁷¹. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio⁷².



Tabla 1.5. Células inflamatorias implicadas en el asma

Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citocinas específicas, incluidas IL-4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados⁶³.

Mastocitos: están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2⁶⁴. Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.

Eosinófilos: están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria⁶⁵.

Neutrófilos: están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y sujetos con asma y fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo⁶⁶.

Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2⁶⁷.

Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave⁶⁸.

Células pulmonares neuroendocrinas: contribuyen a la respuesta Th2 y estimulan las células productoras de moco⁶⁹.

Tabla 1.6. Moléculas más relevantes implicadas en el proceso inflamatorio del asma

Quimiocinas. Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.

Cisteinil leucotrienos. Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.

Citocinas. Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad⁷⁰:

- IL-1 β y TNF α : amplifican la respuesta inflamatoria.
- GM-CSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea.

Citocinas derivadas del epitelio:

- IL-33: promueve las propiedades inflamatorias proalérgicas de las células CD4 y actúa como quimioatrayente de las células Th2.
- IL-25: implicada en la inflamación eosinofílica, en la remodelación y en la hiperreactividad bronquial (esta última más discutida).
- TSLP: induce eosinofilia, aumenta el nivel de IgE, la hiperrespuesta y el remodelado de la vía aérea.

Citocinas derivadas de células Th2:

- IL-4: importante para la diferenciación de células Th2, el aumento de la secreción de moco y la síntesis de IgE.
- IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos.
- IL-13: importante para la síntesis de la IgE y la metaplasia de las células mucosas.

Histamina. Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.

Óxido nítrico. Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.

Prostaglandina D2. Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: factor de necrosis tumoral.

El estrechamiento de la vía aérea es el final común al que conducen los cambios fisiopatológicos comentados y el origen de la mayoría de los síntomas. Esta limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación (reversibilidad) e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. En la tabla 1.7 se detallan los distintos mecanismos que contribuyen a la aparición de la obstrucción.

C

Tabla 1.7. Mecanismos de obstrucción de la vía respiratoria en el asma

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.

Edema de la vía respiratoria: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.

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 asma⁷³.

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.

Diversos agentes desencadenantes pueden ocasionar estrechamiento intenso de las vías respiratorias, produciendo una exacerbación asmática. Los episodios más graves ocurren en relación con infecciones víricas de la vía respiratoria superior (rinovirus y virus respiratorio sincitial) o por exposición alérgica⁷⁴. También pueden producir exacerbaciones los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con hipersensibilidad a los mismos, el ejercicio, el aire frío o ciertos irritantes inespecíficos⁷⁵⁻⁷⁷. La intensidad de la respuesta se relaciona con la inflamación subyacente.

C

La hiperrespuesta bronquial (HRB), elemento característico del asma, ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos para las personas sin asma. Está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias y es reversible parcialmente o totalmente con el tratamiento. Se han implicado diversos mecanismos (tabla 1.8). El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de la inflamación⁷⁹. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina totalmente⁸⁰.

C

La variabilidad, otra característica importante, viene definida como la variación o fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo, incluso en un mismo día, más allá de los cambios fisiológicos circadianos.

C

Tabla 1.8. Mecanismos de hiperrespuesta bronquial

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.
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.
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 ⁷⁰ .
Nervios sensoriales sensibilizados. Pueden aumentar su sensibilidad debido a la inflamación, produciendo una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales ⁷⁸ .

1.5 Asma infantil

El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia. Según el estudio Global Asthma Network (GAN), la prevalencia de asma en España es del 10,4 % en los escolares de 6-7 años y del 15,3 % en los adolescentes de 13-14 años^{81,82}, con una estabilización en los escolares y un incremento en los adolescentes con respecto al International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) de 2002 (9,9 % en los escolares y 10,6 % en adolescentes)⁸³⁻⁸⁶. Actualmente, no se aprecian tan claramente variaciones geográficas en la prevalencia de asma en España, aunque las áreas que tenían prevalencias elevadas mantienen cifras altas, siendo los varones escolares y las mujeres adolescentes los más afectados y con mayor significación estadística respecto al ISAAC.

C

Se estima que más de la mitad de los adultos con asma ya lo eran en la infancia⁸⁷.

D

En los primeros tres años de vida, la definición, los criterios diagnósticos e incluso la clasificación del asma son complicados y están sujetos a controversia⁸⁸, lo que dificulta conocer su prevalencia en estas edades^{89,90}.

D

Esto se debe a que los síntomas habituales (tos, sibilancias y dificultad respiratoria) son frecuentes en los niños menores de 3 años sin asma y también por la imposibilidad de evaluar de forma rutinaria la función pulmonar.

D

El diagnóstico definitivo exige la exclusión de otras enfermedades que pueden presentarse con signos y síntomas similares (tabla 1.9)⁹¹⁻⁹⁴. De hecho, algunas de esas patologías podrían estar asociadas⁹⁵.

C

La presencia de atopia personal y familiar es el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de asma. Otros factores son: la edad de presentación, gravedad y frecuencia de los episodios, sexo masculino, bronquiolitis grave (VRS, rinovirus)⁹⁵⁻⁹⁷.

D

Tabla 1.9. Diagnóstico diferencial de asma infantil

Fibrosis quística	Anomalías de la vía aérea. Traqueomalacia. Anillo vascular
Bronquiectasias	Disfunción respiratoria. Obstrucción laríngea inducida
Disquinesia ciliar	Tos psicógena
Enfermedad crónica pulmonar del prematuro	Tuberculosis pulmonar
Aspiración crónica. Disfagia	Enfermedad intersticial crónica
Aspiración de cuerpo extraño	Cardiopatías congénitas
Reflujo gastroesofágico	Tumores primarios o secundarios

Tras la primera descripción de fenotipos del asma infantil, proveniente del estudio de Tucson (tabla 1.10)⁹⁸, han seguido diversos estudios prospectivos (cohortes seguidas desde el nacimiento)⁹⁹⁻¹⁰¹ o bioestadísticos complejos (agrupamiento de poblaciones sin hipótesis previa)¹⁰² que han tratado de identificar diferentes fenotipos de asma infantil. Su utilidad clínica es debatida¹⁰⁰.

C

Tabla 1.10. Fenotipos clásicos de niños con sibilancias del estudio de Tucson, basados en su evolución a largo plazo

1. Sibilancias precoces transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: consumo de tabaco materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería

2. Sibilancias persistentes (no atópicas)

- Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.

Basándose en los hallazgos de estos trabajos, se han desarrollado herramientas o modelos de predicción del riesgo futuro de asma, pero pocas han sido validadas. El más conocido es el Índice Predictivo de Asma (tabla 1.11), establecido a partir del estudio de la cohorte de Tucson¹⁰³.

D

Tabla 1.11. Índice Predictivo de Asma
Condición previa
Lactantes con 3 o más episodios al año de sibilancias durante los primeros 3 años de vida que cumplen un criterio mayor o 2 criterios menores.
Criterios mayores
<ul style="list-style-type: none">- Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.- Diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad).
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none">- Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años de edad).- Sibilancias no asociadas a resfriados.- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4 %.
Valores predictivos para el diagnóstico de asma en algún momento entre los 6-13 años de edad
<ul style="list-style-type: none">- Valor predictivo positivo del 77 %.- Valor predictivo negativo del 68 %.

Aunque posteriormente han aparecido otros índices o modificaciones del mismo, continúa siendo este el más útil, por ser sencillo de realizar, estar más validado y presentar una mejor razón de verosimilitud positiva (*positive likelihood ratio*)¹⁰⁴.

C

El **diagnóstico de asma en los menores de 3 años** ha de ser probabilístico, probabilidad que se verá aumentada si presenta atopía. No se debe eludir el término de asma cuando haya más de 3 episodios al año, o episodios graves, de tos, sibilancias y dificultad respiratoria, con buena respuesta al tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides inhalados y si se produce un empeoramiento tras su retirada.

D

Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA⁴⁴). Madrid: Luzán 5; 2019.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2019). Disponible en: www.ginasthma.org
3. ECRHHS 1996. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir. 1996; 9: 687-95.
4. ECRHHS 2002. The European Community Respiratory Health Survey II. EurRespir J. 2002; 20: 1071-9.

5. 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*. 2017; 5(9): 691-706.
6. Lundbäck B, Backman H, Lötval J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing? *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(1): 39-51.
7. Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)*. 1996; 106: 761-7.
8. Álvarez N, Guillén F, Aguinaga I, Hermoso de Mendoza J, Marín B, Serrano I, et al. Estudio de prevalencia y asociación entre síntomas de asma y obesidad en la población pediátrica de Pamplona. *Nutr Hosp*. 2014; 30: 519-25.
9. Elizalde I, Guillén F, Aguinaga I. Factores asociados al asma en los niños y adolescentes de la zona rural de Navarra (España). *Aten Primaria*. 2018; 50: 332-9
10. López P, Gandarilla AM, Díez L, Ordobás M. Evolución de la prevalencia de asma y factores demográficos y de salud asociados en población de 18-64 años de la Comunidad de Madrid (1996-2013) *Rev Esp Salud Pública*. 2017; 91: e1-e14.
11. Vila-Rigat R, Panadès R, Hernandez E, Sivecas J, Blanché X, Muñoz-Ortiz L, et al. Prevalence of Work-Related Asthma and its Impact in Primary Health Care. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(9): 449-55.
12. Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, Calabrese CA, Videla AJ, Armando GA, et al. Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54: 134-9.
13. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:1139-45.
14. Minelli C, van der Plaats DA, Leynaert B, Granell R, Amaral AFS, Pereira M, et al. Age at puberty and risk of asthma: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2018; 15: e1002634.
15. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 121.
16. Carey VJ, Weiss ST, Tager IB, Leeder SR, Speizer FE. Airways responsiveness, wheeze onset, and recurrent asthma episodes in Young adolescents. The East Boston Childhood Respiratory Disease Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 356-61.
17. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 419-25.
18. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 863-9.
19. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008; 372: 1049-57.
20. Gómez F, Burgess JA, Villani S, Dratva J, Heinrich J, Janson C, et al. Maternal age at delivery, lung function and asthma in offspring: a population-based survey. *Eur Respir J*. 2018; 51(6). pii: 1601611.
21. Stokholm J, Sevelsted A, Anderson UD, Bisgaard H. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 614-21.
22. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001596.
23. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child*. 2018; 103: 1138-44
24. Ni M, Li B, Zhang Q, Zhao J, Li W, Qi S, et al. Relationship Between Birth Weight and Asthma Diagnosis: A Cross-Sectional Survey Study Based on the National Survey of Children's Health in the U.S. *BMJ Open*. 2023; 13:e076884.
25. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*. 2008; 153: 112-6.
26. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 623-8
27. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al.; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr*. 2012; 160: 991-6.
28. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001;139: 261-6.

29. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996; 312: 1195-9.
30. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129: 735-44
31. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 218-24
32. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. ENRIECO Consortium. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 1037-43.
33. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 903-11.
34. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Oct 27;12(10):e0186657.
35. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 853-9
36. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, et al. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 330-38.
37. Hibbs AM, Ross K, Kerns LA, Wagner C, Fuloria M, Groh-Wargo S, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319: 2086-94.
38. Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1682-9.
39. Rosenquist NA, Richards M, Ferber JR, Li DK, Ryu SY, Burkin H, et al. Prepregnancy body mass index and risk of childhood asthma. *Allergy*. 2023 May; 78 (5): 1234-44.
40. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, et al. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy*. 2009; 64: 1202-8.
41. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 370: 336-41.
42. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Henneberger PK, Kullman GJ, Alavanja MC, et al. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 11-8.
43. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al.; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001; 322: 390-5.
44. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1094-100.
45. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 168-76.
46. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Association of outdoor air pollution with the prevalence of asthma in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2018; 55(11): 1174-86.
47. Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA Jr, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 441.
48. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 141(2): e20170889.
49. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006; 129: 608-10.
50. Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Aberg N, et al. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 339-44.
51. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. 2018; 52. pii: 1702070.

52. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 762-71.
53. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, Mesrine S, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax.* 2010; 65: 292-7.
54. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J.* 2015 Jan 16;2.
55. World Health Organization. (2016). Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250141>.
56. Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019: Special Report on global exposure to air pollution and its disease burden. Boston, MA: Health Effects Institute. Disponible en https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/soga_2019_report.pdf
57. WMO-No. 1233. World Meteorological Organization, 2019.
58. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 232-7.
59. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med.* 2012; 18: 684-92
60. Koziol-White CJ, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbation-of air way disease. *Immunol Rev.* 2011; 242: 178-85.
61. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol.* 2007; 37: 2779-86.
62. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol.* 2005; 6: 1047-53.
63. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 838-48.
64. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012; 18: 693-704.
65. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 9-22.
66. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 464-8.
67. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet.* 2010; 376: 835-43.
68. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol.* 2012; 91: 557-69.
69. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, van Dyken S, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science.* 2018; 360(6393). pii: eaan8546.
70. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol.* 2017; 18(6): 612-21.
71. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 451-62.
72. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2006-15.
73. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest.* 2018; 128: 997-1009.
74. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1178-87.
75. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction up to date. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1292-5.
76. Aguiar KB, Anzolin M, Zhang L. Global prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 412-25
77. Izquierdo A, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, Ortega N, et al. Position Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests with Aspirin/Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(1): 1-13.
78. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ.* 2000; 320: 1368-73.
79. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest.* 2003; 123: 411S-6S.
80. West AR, Sytyong HT, Siddiqui S, Pascoe CD, Murphy TM, Maarsingh H, et al. Airway contractility and remodeling: links to asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 3-12.
81. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, rhinoconjunctivitis, hay fever and eczema in children and adolescents. The Global Asthma Network (GAN) Phase I cross sectional Study. *Eur Respir J.* 2022; Sep 15; 60(3): 2102866.

82. Bercedo Sanz A, Martínez-Torres A, González Díaz C, López-Silvarrey Varela A, Pellegrini Belinchón FJ, Aguinaga-Ontoso I, et al. Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio Global Asthma Network (GAN). *An Pediatr.* 2022 Sep; 97(3): 161-7.
83. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales M, García de Andoin N, Battles-Garrido J, et al. 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.* 2005; 41: 659-66.
84. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004; 59: 1301-7.
85. López-Silvarrey-Varela A, Pértaga-Díaz S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Lastres JM, San-José-González MA, Sampedro-Campos M, et al. Prevalence and geographic variations in asthma symptoms in children and adolescents in Galicia (Spain). *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 274-82.
86. Bercedo A, Redondo C, Lastra L, Gómez M, Mora E, Pacheco M, et al. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol. Pediatr.* 2004; 44 (187): 9-19.
87. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson A-M, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1572-78.
88. Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, Praena-Crespo M, Tortajada-Girbés M, Pellegrini FJ, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019; 47: 107-21.
89. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019; 7: 246.
90. Pennington AF, Strickland MJ, Freedle KA, Klein M, Drews-Botsch C, Hansen C, et al. Evaluating early-life asthma definitions as a marker for subsequent asthma in an electronic medical record setting. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 591-6.
91. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 366-74.
92. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 271-9.
93. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52: 1234-40.
94. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra P, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax.* 2016; 71: 712-8.
95. Kuzik BA. Maybe this is just asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52: 1531.
96. Balekian DS, Linnemann RW, Hasegawa K, Thadhani R, Camargo CA Jr. Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 92-6.
97. Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48: 633-9.
98. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pae-diatri Respir Rev.* 2004; 5: 155-61.
99. Oksel C, Granell R, Haider S, Fontanella S, Simpson A, Turner S. et al.; STELAR investigators, breathing Together investigators. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16: 868-76.
100. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1535-46.
101. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA; for the Childhood Asthma Management. Program Research Group. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1289-300.
102. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, et al.; The PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 129-38.
103. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1403-6.
104. Castro-Rodríguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019; 7: 320.



2.

Diagnóstico

2.1 Clínica

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico)¹, disnea o dificultad respiratoria, tos y opresión torácica. Son los llamados síntomas guía^{2,3}, que son habitualmente variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes que considerar⁴⁻⁷.

C

Habitualmente, aparecen varios signos o síntomas a la vez; cuando se muestran de forma aislada, suelen ser poco predictivos de asma^{4,8,9}. Ninguno de estos signos o síntomas es específico del asma¹⁰, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias.

C

En la anamnesis del paciente se deben considerar, además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinosinusitis crónica con o sin pólipos, rinitis, dermatitis y la historia familiar de asma o atopia⁵, que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma. La tabla 2.1. recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma^{2,3}.

C

En la exploración física, lo más característico son las sibilancias en la auscultación y, en ocasiones, la obstrucción nasal en la rinoscopia anterior y la dermatitis o eczema. Sin embargo, una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma.

C

Si el debut de la enfermedad cursase con síntomas agudos, se realizará una breve anamnesis y exploración física, y se iniciará el tratamiento. Las pruebas diagnósticas objetivas se efectuarán una vez controlados los mismos⁸.

C

Tabla 2.1. Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma

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

Modificado de García Polo 2012 y Martín Olmedo 2001^{2,3}.

Ante la sospecha de asma se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades, en particular con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como se recoge en la tabla 2.2.

C

Tabla 2.2. Diagnóstico diferencial del asma del adulto

	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 laríngea inducible- Hiperventilación- Cuerpo extraño inhalado- Fibrosis quística- Bronquiectasias- Enfermedad cardíaca congénita- Tromboembolismo pulmonar	<ul style="list-style-type: none">- Disnea, estridor inspiratorio- Mareo, parestesias- Síntomas de aparición brusca- Tos y moco excesivos- Infecciones recurrentes- Soplos cardíacos- Disnea de instauración brusca, taquipnea, dolor torácico,
Edad mayor de 40 años	<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción laríngea inducible- Hiperventilación- Bronquiectasias- Enfermedad del parénquima pulmonar- Insuficiencia cardíaca- Tromboembolismo pulmonar	<ul style="list-style-type: none">- Disnea, estridor inspiratorio- Mareo, parestesias- Infecciones recurrentes- Disnea de esfuerzo, tos no productiva- Disnea de esfuerzo, síntomas nocturnos- Disnea de instauración brusca, taquipnea

Modificado de GINA 2019 y Plaza 2019^{6,10}.

2.2 Función pulmonar en el adulto

El diagnóstico de asma se establece cuando en un paciente con síntomas de sospecha de la enfermedad una prueba de función pulmonar (preferiblemente la espirometría) demuestra de forma objetiva una alteración compatible¹¹.

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial.

La **espirometría** es la prueba diagnóstica de primera elección, tal como recoge el algoritmo del proceso diagnóstico propuesto (fig. 2.1). Los principales parámetros para determinar son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC); sus valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente. La obstrucción se define como un

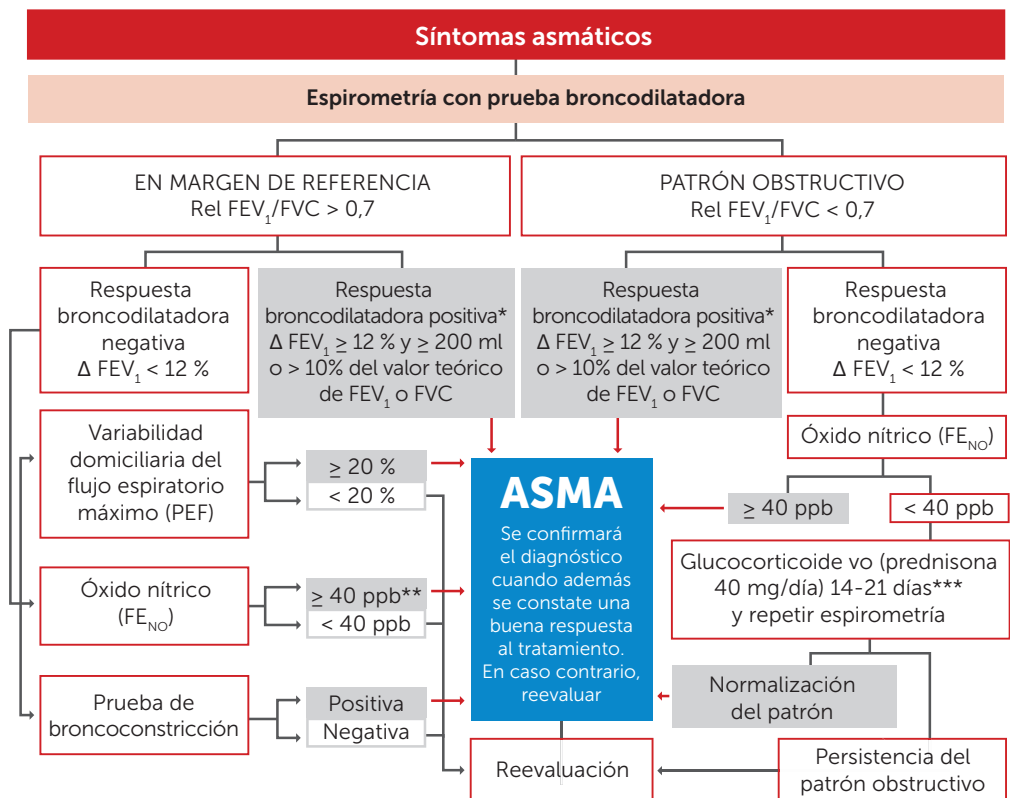


FIGURA 2.1. Algoritmo diagnóstico.

*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 μ g de propionato de fluticasona, en 3 o 4 tomas diarias, durante 2-8 semanas.

cociente FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se ha situado en 0,7¹². No obstante, este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada¹³. Por ello se recomienda utilizar los valores de referencia internacionales, adecuados para todas las edades y permiten expresar los resultados como desviaciones de la media (Z-Score), estableciendo el límite inferior de la normalidad (LIN) en -1,64^{14,15}. Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones¹⁶. Por otro lado, muchos enfermos con asma pueden presentar una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo.

C

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 ≥ 12 % y ≥ 200 ml respecto al valor basal (tabla 2.3)¹³ o > 10% del valor teórico de referencia de FEV₁ o FVC¹⁵. Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) > 20 %¹⁷. 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)¹⁸. Aunque característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

C

La **variabilidad, o fluctuación excesiva 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 2.3)¹⁹. Una variabilidad del PEF ≥ 20 % resulta diagnóstica de asma²⁰.

C

Tabla 2.3. Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma	
Reversibilidad	$\frac{\text{FEV}_1 \text{ post-Bd} - \text{FEV}_1 \text{ pre-Bd}}{\text{FEV}_1 \text{ pre-Bd}} \times 100 \geq 12 \%$
Variabilidad diaria	$\frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$ <p>Variabilidad ≥ 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 hiperrespuesta bronquial es el término con el que se define el estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante estímulos físicos o químicos que habitualmente solo provocan una reducción escasa o nula del calibre de la vía respiratoria²¹. La identificación de esta respuesta excesiva a un broncoconstrictor, mediante la **prueba de provocación bronquial inespecífica**, puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal. Se pueden emplear agentes directos, como la metacolina o la histamina, o indirectos, como la adenosina monofosfato, el manitol o la solución salina hipertónica²². Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides²³. Además, el manitol ofrece la ventaja de poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco²⁴.

C

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20 % en el FEV_1 con respecto al valor posdiluyente^{21,25}. Recientemente, se ha recomendado, en el caso de la metacolina, utilizar la dosis acumulada de metacolina que reduce el FEV_1 en un 20 % (PD20), respecto al valor obtenido tras la administración del diluyente²⁶. Este tipo de provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad, pero una limitada especificidad²⁷, por lo que es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma. La hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades, como la rinitis alérgica, la EPOC, las bronquiectasias, la fibrosis quística o la insuficiencia cardíaca.

C

La prueba del manitol se considera positiva cuando se objetiva una caída del 15 % en el FEV_1 respecto al valor basal (PD_{15}) o cuando aparece una disminución incremental del $FEV_1 \geq 10$ % entre dos dosis consecutivas²¹. Esta prueba es más útil para confirmar el diagnóstico de asma (sobre todo en los casos de broncoconstricción inducida por ejercicio), ya que su especificidad es > 95 %, si bien su sensibilidad es del 60 %.

C

La **fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})** es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2 (véase apartado 7.3) y, en parte, relacionada con la inflamación eosinofílica. Aunque tanto la FE_{NO} 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 estandarizado²⁸ y el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en > 40 ppb en adultos que no estén tomando glucocorticoides^{8,29}. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en los pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados³⁰, especialmente si se asocia a un FEV_1 reducido³¹. Sin embargo, un valor normal de FE_{NO} no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas³².

B

2.3 Función pulmonar en el niño

Aunque la mayoría de los niños con asma presentan un FEV_1 dentro de los valores de referencia^{32,33}, las pruebas de función respiratoria son fundamentales para establecer el diagnóstico del asma³⁴. Contribuyen de forma decisiva al mismo, aunque su normalidad no lo excluye, razón por la que conviene realizarlas de forma periódica. No discriminan suficientemente el nivel de gravedad³⁵.

C

Con el método adecuado, es posible obtener espirometrías forzadas fiables en niños a partir de los tres años de edad. Por encima de los 5-6, el diagnóstico funcional del asma es similar al del adulto. En el niño, FEV_1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV_1 ^{23,37}. La disponibilidad de valores de referencia internacionales, *all ages equations*, adecuados para todas las edades¹⁴ permite expresar los resultados como desviaciones de la media (*z-score*), estableciendo el LIN en -1,64. En los niños, la obstrucción se define por un cociente de $FEV_1/FVC < LIN$ (límite inferior de la normalidad).

C

Se considera una prueba broncodilatadora como positiva cuando el incremento del FEV_1 respecto al valor basal es mayor o igual al 12 %, o del 9 % con relación al teórico^{38,39}. La ERS/ATS propone para la población general un cambio del FEV_1 mayor del 10% respecto al valor teórico¹⁵.

C

Los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo, siempre y cuando la inspección visual de la calidad de la maniobra realizada por un experto confirme su validez⁴⁰. Se aceptan criterios más laxos de reproducibilidad: 100 ml o el 10 % del FEV_1 ⁴¹.

C

El valor $FEF_{25-75} \%$ no aporta información adicional relevante y, por tanto, no contribuye a la toma de decisiones clínicas⁴².

C

Cuando existen dudas diagnósticas, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio son de especial interés en el niño, la última por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja⁴³.

C

La fig. 2.2 representa el algoritmo que ha de orientar al diagnóstico de asma en niños.

Entre los 3 y 5 años es imprescindible utilizar la metodología, y los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor⁴⁴⁻⁴⁶. En ocasiones, el tiempo espiratorio en estos niños puede ser menor de 1 segundo, por lo que el valor más útil sería el $FEV_{0,5}$ o el $FEV_{0,75}$ y no el FEV_1 ⁴⁷. En esta franja etaria, el valor del FEV_1/FVC normal estaría por encima del 90 %.

D

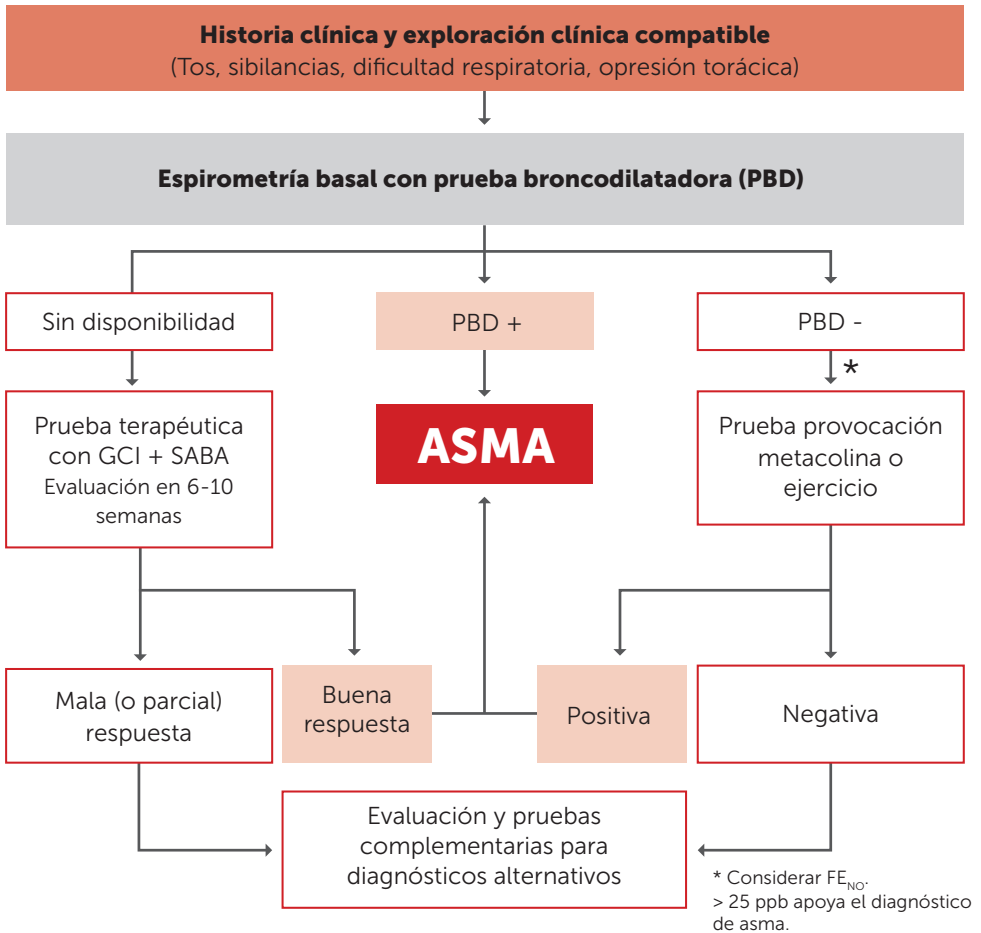


FIGURA 2.2. Algoritmo de diagnóstico de asma en niños.

Prueba broncodilatadora (PBD) positiva: incremento del $FEV_1 > 12\%$ con respecto al valor basal.

En relación con la prueba broncodilatadora a esta edad, está por determinar el punto de corte, tanto para el FEV_1 como para el $FEV_{0.5}$ o el $FEV_{0.75}$ ^{48,49}. Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría de impulsos (IOS)⁵⁰⁻⁵², la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente, o la medida de resistencias por pletismografía. Cualquiera de las técnicas ha de ajustarse a la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar⁴⁷. En el niño menor de 2 años, la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal.

Para poder realizar pruebas de función pulmonar fiables en niños, sobre todo en los menores de 5-6 años, es imprescindible contar con personal de Enfermería especialmente formado en las técnicas de función pulmonar infantil y laboratorios acondicionados para los niños.

La medida de la FE_{NO} permite evaluar el grado de inflamación bronquial también en el niño⁵³. Su medición en los más pequeños no es relevante para predecir el diagnóstico de asma en la edad escolar⁵⁴. El rendimiento diagnóstico de su determinación en el asma está condicionado por los amplios intervalos de confianza observados y el solapamiento de sus valores entre los niños sin asma y con dermatitis atópica. Se han sugerido puntos de corte por encima de 35 ppb para considerar como positivo^{55,56}, pero valores por encima de 25 ppb en un niño con síntomas compatibles debe ser tomado en consideración como apoyo al diagnóstico de asma³⁵.

D

En cuanto a su utilidad en el seguimiento y ajuste del tratamiento, no se ha podido demostrar sus beneficios de forma generalizada. Es preciso conocer el mejor valor personal y tomar las decisiones terapéuticas en función de las variaciones respecto a ese valor óptimo⁵⁷. El tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de FE_{NO} , por lo que su medición puede ser un factor predictor de respuesta⁵⁸, de utilidad para estimar la misma. En algunos casos (especialmente en los más graves), variaciones al alza respecto al valor óptimo pueden orientar hacia riesgo futuro de exacerbación⁵⁹.

C

Aunque puede ayudar, la evidencia disponible no confirma su fiabilidad para valorar la adhesión al tratamiento con GCI.

C

La FE_{NO} se puede determinar en el niño pequeño mediante la técnica de respiración múltiple, habiéndose establecido valores de referencia entre los 1 y 5 años de edad⁶⁰. En esta franja etaria, aunque algún estudio ha observado una asociación entre niveles altos de FE_{NO} y el riesgo de asma^{61,62}, tal correlación está por determinar.

C

De forma genérica, no hay pruebas consistentes para recomendar el uso rutinario de la FE_{NO} en el seguimiento de los niños con asma, reservándose su utilización al ámbito de la consulta especializada⁶³. Su uso para ajustar el tratamiento ha de ser complementario a la evaluación clínica y funcional, y en ningún caso habrá de valorarse de forma aislada^{62,64}.

C

2.4 Estudio de la alergia

La finalidad del estudio alérgico es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del fenotipo de asma alérgica, o que desencadenen exacerbaciones. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad. 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 obtenidos⁶⁵ (fig. 2.3).

C

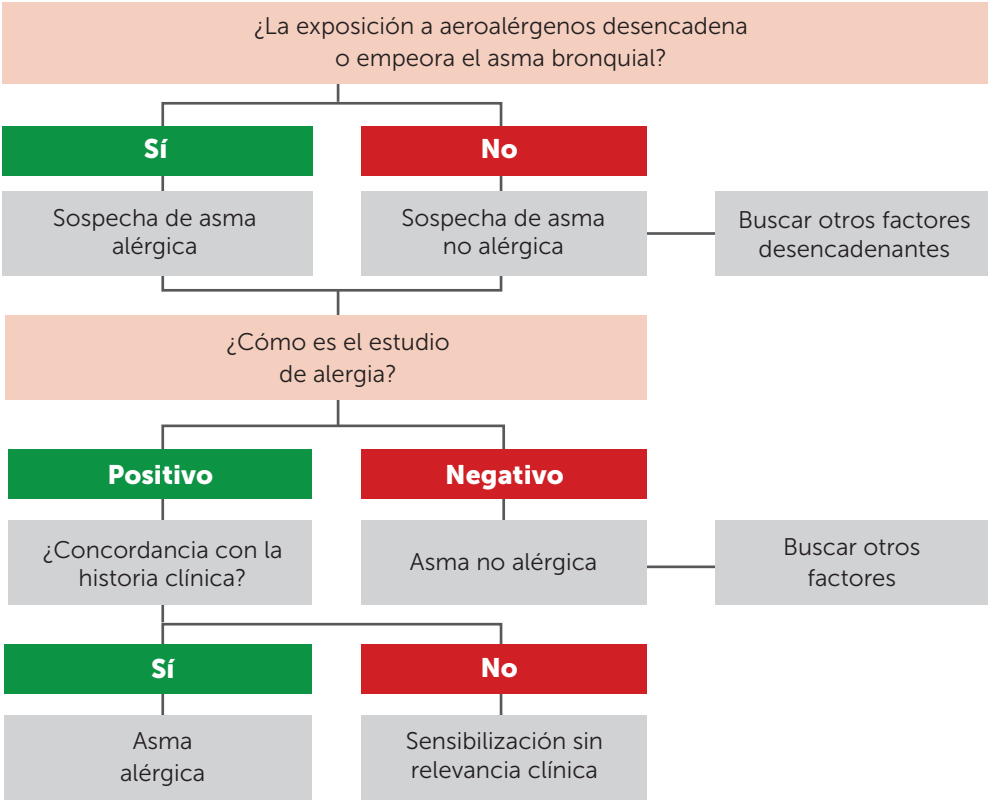


FIGURA 2.3. Estudio de la alergia: para establecer el diagnóstico de asma alérgica es preciso que exista concordancia entre la historia clínica y el resultado del estudio alérgico.

La prueba de **punción intraepidérmica o prick** con extractos estandarizados⁶⁶ (tabla 2.4) es el método de elección por su alta sensibilidad, bajo coste y valoración inmediata. Es necesario contemplar las variables que afectan a sus resultados (fármacos, dermatografismo, etc.), y poseer experiencia en su interpretación (falsos positivos por reactividad cruzada)⁶⁷.

B
C

Tabla 2.4. Batería estándar de aeroalérgenos empleados en las pruebas cutáneas de punción intraepidérmica o prick*

Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus/farinae</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i> , <i>Blomia tropicalis</i>
Epitelios	Gato, perro
Pólenes	Gramíneas, <i>Olea europaea</i> , <i>Cupressus</i> spp, <i>Platanus</i> spp, <i>Salsola kali</i> , <i>Parietaria judaica</i> , <i>Artemisia vulgaris</i>
Hongos	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>

*Se pueden añadir otros extractos según exposición ambiental (como alérgenos profesionales) o por prevalencia geográfica.

La determinación de **IgE específica frente a aeroalérgenos completos**, con el mismo significado que el *prick*, posee menor sensibilidad y mayor coste⁶⁸. La **IgE específica frente a componentes alérgénicos** permite discernir entre sensibilización primaria y reactividad cruzada⁶⁹ y, en los pacientes polisensibilizados, mejora la selección de la composición de la inmunoterapia específica con alérgenos⁷⁰.

B

La **prueba de provocación bronquial específica** puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, aunque no se recomienda de forma rutinaria y necesita ser realizada por profesionales expertos.

C

2.5 Clasificación de la gravedad en adultos

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque la definición y evaluación de esta característica ha ido evolucionando con el tiempo^{6,12,71}. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas⁷².

D

Tradicionalmente la clasificación del asma, según parámetros clínicos y funcionales, ha venido contemplando 4 categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave^{6,12,71}.

D

Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento^{73,74}. La gravedad habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones^{73,74} (tabla 2.5).

D

Tabla 2.5. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento (distribuido en escalones)				
Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 5
			o Escalón 4	o Escalón 6

No es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente.

D

La mayoría de la población asmática padece asma intermitente o persistente leve^{75,76}. Estas formas aparentemente no graves de la enfermedad no deben subestimar su carácter inflamatorio^{77,78}. La ausencia de síntomas con las que cursan el asma leve y el intermitente precisan de una correcta valoración clínica y funcional del paciente para su correcta clasificación y ajuste en consecuencia del tratamiento.

A

2.6 Control y métodos de medición

El control del asma es 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^{72,74}, reflejando en buena medida la idoneidad del tratamiento del asma (fig. 2.4).

D

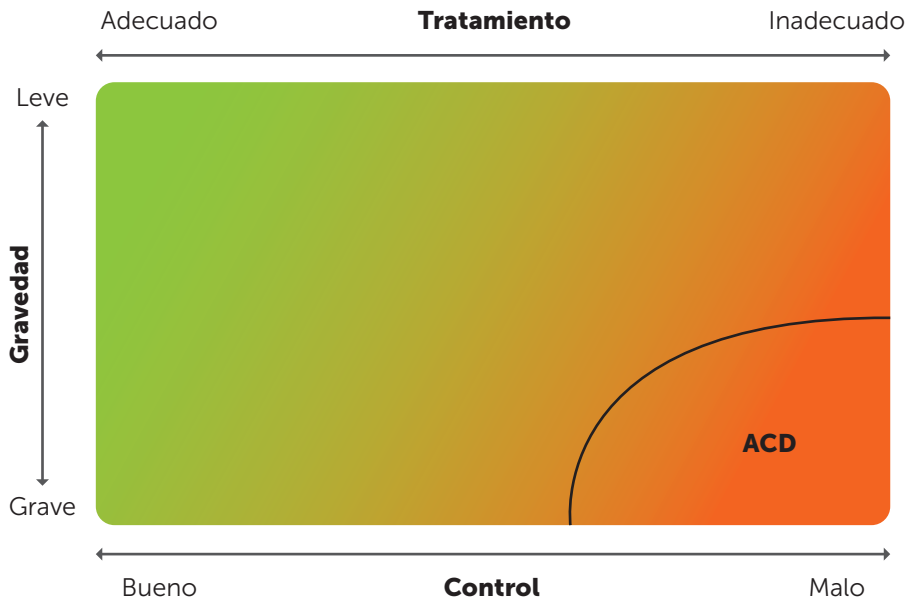


FIGURA 2.4. Relación entre la gravedad y el control en el asma. El nivel de control refleja en gran medida la adecuación del tratamiento. Algunos pacientes tienen un asma grave de control difícil (ACD).

Modificado de Osborne, et al.⁷⁹.

El asma se ha dividido en función del grado de control, de forma arbitraria, en: *asma bien controlada*, *asma parcialmente controlada*, y *asma mal controlada*, según los criterios de la tabla 2.6⁶. Algunos pacientes con asma pueden tener un buen control de los síntomas intercrisis y de la función pulmonar y, al mismo tiempo, tener exacerbaciones frecuentes; por el contrario, otros pacientes presentan síntomas diarios y muy pocas exacerbaciones.

D

Tabla 2.6. Clasificación del control del asma en adultos

	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	$\geq 80\%$ del valor teórico o Z-score $\geq -1,64$	$< 80\%$ del valor teórico o Z-score $< -1,64$	
PEF	$\geq 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1/\text{año}$	

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

Por lo tanto, al tratar de minimizar la expresión clínica del asma, deben tenerse en cuenta dos dominios fundamentales⁷⁴: 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*), tal como recoge la figura 2.5.

D

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

D

En relación al dominio *riesgo futuro*, el control incluye: la ausencia de exacerbaciones; la falta de necesidad de utilizar glucocorticoides sistémicos, visitas a los servicios de Urgencias y hospitalizaciones; la prevención de una pérdida exagerada de función pulmonar y del desarrollo de obstrucción fija del flujo aéreo; además, en el caso de los niños de un desarrollo pulmonar anómalo y, por último, el uso de una farmacoterapia óptima con mínimos o nulos efectos adversos.

D

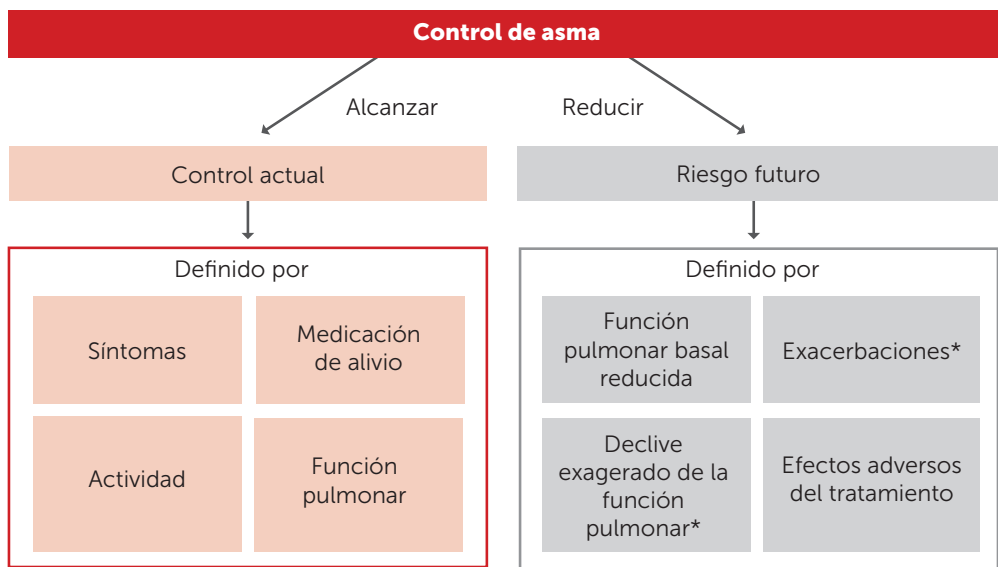


FIGURA 2.5. Dominios y factores de riesgo que determinan el grado de control en asma.

*Valorar factores de riesgo.

Tal como se define el control, es necesario utilizar un conjunto de pruebas para su evaluación⁸⁰. La herramienta fundamental para evaluarlo es la **visita médica continuada de seguimiento**. En esta visita, 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.

Con el fin de facilitar y estandarizar la evaluación del dominio de control actual, se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente el Test de Control del Asma (ACT)^{81,82} y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)^{83,84}. El ACT tiene una validación 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^{81,82}. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos⁸⁵. También se han validado en la versión española del ACQ unos puntos de corte, basados en práctica clínica real^{86,87}, 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. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlada es escasa⁸⁸, por lo que no se deben utilizar

nunca como única herramienta de valoración del control. Para determinar el grado de control actual y el del riesgo futuro se desarrolló el Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ), formado por 10 ítems, que evalúa los síntomas durante las 2 semanas previas y el número de exacerbaciones en los 12 meses anteriores⁸⁹; recientemente validado en español⁹⁰.

C

Los factores asociados al riesgo de sufrir exacerbaciones incluyen la presencia de síntomas no controlados y el antecedente de exacerbaciones graves puede incrementar dicho riesgo aún en ausencia de estos dos (tabla 2.7).

C

Tabla 2.7. Principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones

- 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.

Adaptado de GINA 2019⁶.

Por otro lado, padecer exacerbaciones recurrentes tiene un gran impacto clínico, pues se asocian a un peor riesgo futuro, ocasionando una pérdida acelerada de la función pulmonar y, en consecuencia, una peor respuesta al tratamiento⁹¹⁻⁹³.

A

La determinación de biomarcadores de inflamación tipo 2 puede ayudar a afinar la estratificación del riesgo del paciente, teniendo en cuenta que la eosinofilia en sangre⁹⁴⁻⁹⁶ o en esputo⁹⁷ y una FE_{NO} elevada en un paciente que recibe glucocorticoide inhalado⁹⁸ constituyen factores adicionales de riesgo aumentado de exacerbaciones.

C

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 FE_{NO}, ya que dicha estrategia se asocia con un menor riesgo de exacerbaciones, si bien no tiene efecto sobre los síntomas o la función pulmonar⁹⁹.

A

La espirometría 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 %¹⁰⁰, y la presencia de reversibilidad¹⁰¹, se han reportado como factores que aumentan el riesgo de exacerbaciones.

C

El control debe evaluarse en cada visita médica. 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.

D

2.7 Remisión

Con la llegada de la terapia biológica, se ha retomado el concepto de “remisión” en asma. Se podría definir como la situación en la que no existe actividad de la enfermedad, ya sea de forma espontánea o por el tratamiento. Se han propuesto dos tipos: *remisión clínica*, definida como la ausencia, durante al menos 12 meses, de síntomas y exacerbaciones sin uso de esteroides sistémicos, además de la optimización y estabilización de la función pulmonar; y *remisión completa*, cuando además los pacientes cursan sin hiperrespuesta e inflamación bronquial¹⁰². El consenso REMisión en Asma (REMAS), efectuado por 120 expertos provenientes de la propia GEMA y del Foro de Asma de SEPAR, aceptó ambos conceptos de remisión (clínica y completa), pero estableció en 3 años el período de tiempo para el de remisión completa y definió las características de uno nuevo, “remisión en asma y RSCcPN (vía respiratoria única)”, que se reflejan en la tabla 2.8¹⁰³.

D

En la práctica clínica es posible alcanzar la remisión sin tratamiento, particularmente en el asma de inicio en la infancia. Un estudio realizado en 119 niños con asma alérgica, seguidos durante 30 años, reveló que en un 22 % de los casos se alcanzaba la remisión completa (definida según criterios estrictos), sobre todo en los que tenían mejor función pulmonar basal o mejoraba en la transición a la edad adulta¹⁰⁴. En otro estudio realizado en 200 adultos diagnosticados de asma en el último año y con un seguimiento posterior de 5 años, un 16 % alcanzaron la remisión, si bien con un criterio de remisión más laxo (ausencia de síntomas de asma sin medicación durante al menos 1 año)¹⁰⁵.

C

Sin embargo, los pacientes en remisión clínica sin tratamiento, pero con biomarcadores inflamatorios elevados o hiperrespuesta bronquial, tienen un mayor riesgo de presentar exacerbaciones futuras y cursan con un mayor descenso progresivo de la función pulmonar¹⁰⁶.

B

Un estudio con 31 pacientes asmáticos bien controlados, tratados con un GCI y seguidos durante 1 año, mostró que el riesgo de exacerbaciones persistía en casi la mitad. Este riesgo era mayor en los que tenían eosinofilia en sangre o esputo⁹⁷. Otro estudio realizado en 347 pacientes tratados con mepolizumab, con un seguimiento medio de 3,5 años, observó un progresivo descenso de la función pulmonar, llegando incluso a niveles inferiores a los basales¹⁰⁷.

C

Tabla 2.8. Resumen basado en el Consenso Español sobre Remisión en Asma (REMAS 2024)¹⁰³

El paciente deberá cumplir todos los requisitos recogidos en cada uno de los niveles descritos.

Remisión en asma

Remisión clínica	<ul style="list-style-type: none">• Asma controlada ($ACT \geq 20$).• Sin necesidad de medicación de alivio o rescate.• Sin exacerbaciones y sin necesidad de ciclos de esteroides sistémicos.• Espirometría con $FEV_1 \geq 80\%$, o en previas, valores $> 90\%$ de su mejor valor personal.• Espirometría con prueba broncodilatadora negativa.• Esta situación se debe mantener durante al menos 12 meses, especificando si es con o sin tratamiento.
Remisión completa	<ul style="list-style-type: none">• Todos los criterios de remisión clínica.• Sin evidencia de inflamación sistémica o bronquial ($FE_{NO} < 40$ ppb y eosinófilos esputo $< 2\%$, si se realiza).• Sin hiperrespuesta bronquial.• Sin lesiones de remodelación bronquial en las pruebas de imagen.• Esta situación se debe mantener durante al menos 3 años, especificando si es con o sin tratamiento.

Remisión en asma y RSCcPN (vía respiratoria única)

Remisión completa	<ul style="list-style-type: none">• Todos los criterios de remisión completa en asma.• Recuperación del olfato.• $SNOT-22 < 30$.• Desaparición de la poliposis en la endoscopia nasal.• Esta situación se debe mantener durante al menos 3 años, especificando si es con o sin tratamiento.
-------------------	---

El concepto de “remisión,” con o sin tratamiento, debería englobar la ausencia de manifestaciones clínicas, hiperrespuesta e inflamación bronquial durante un periodo prolongado de tiempo. No obstante, se precisa evidencia confirmatoria para su validación. Esta debería constatar que los pacientes en remisión mantienen estabilizada su función pulmonar y no padecen exacerbaciones.

D

2.8 Control y clasificación de gravedad en el niño

2.8.1 Gravedad clínica

La clasificación de la gravedad es diferente según el momento en que se realice: al inicio, en el momento del diagnóstico o posteriormente, una vez conseguido el control. En el primer caso, el nivel de gravedad depende de la frecuencia y de la intensidad de los síntomas (número de crisis y situación entre ellas, fundamentalmente la tolerancia al ejercicio y los síntomas

D

nocturnos), la necesidad de broncodilatadores de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria. En los niños pequeños en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar, la gravedad se clasifica exclusivamente de acuerdo con la sintomatología.

D

Algunos niños con asma presentan síntomas de forma intermitente, episódica, con mayor o menor frecuencia, mientras que otros los tienen de forma más persistente. El carácter de moderada o grave viene determinada por la frecuencia e intensidad de los síntomas. En cualquier caso, la clasificación por gravedad se establece una vez iniciado el tratamiento, en función de la medicación necesaria para mantener al niño bien controlado.

D

De esta forma, el paciente que requiera un escalón de tratamiento 5 o 6 tendrá un asma grave, el que precise un escalón 3 o 4, un asma moderada, el que requiera un escalón 1 o 2, un asma leve.

C

El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, pudiendo incluso variar a lo largo del año, lo que dificulta su clasificación. La mayoría de los niños pequeños tienen asma exclusivamente durante las infecciones virales y, por tanto, pueden tener un asma moderada o grave durante el invierno y estar asintomáticos durante la primavera y verano. Para tipificar correctamente el asma es necesario especificar, además de la gravedad, los factores de riesgo desencadenantes en el paciente y el grado de control.

D

2.8.2 Control

El control del asma viene definido por el grado en que sus manifestaciones se han reducido o eliminado con el tratamiento aplicado¹⁰⁸. Incluye dos componentes: control actual de los síntomas y el riesgo futuro (consecuencias futuras de ese control)⁶.

C

El **control actual de los síntomas** se evalúa por la presencia y frecuencia de los síntomas, tanto diurnos como nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y la existencia de alguna limitación para la vida diaria. Los criterios establecidos para definir el grado de control varían de unas guías a otras pero, generalmente, se clasifica en asma bien o mal controlada, aunque algunas guías introducen también el concepto de parcialmente controlada⁶.

C

Para facilitar la evaluación del control de los síntomas se dispone de cuestionarios específicos, validados en castellano. Uno de ellos es el cuestionario Control del Asma en el Niño (CAN), que dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de 2 a 8 años), que evalúa 9 preguntas sobre la clínica en las últimas 4 semanas y se puntúa entre 0 (buen control) y 36 (mal control). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor a 8¹⁰⁹ (tabla 2.9). Otro cuestionario disponible es el Childhood Asthma Control Test (c-ACT)¹¹⁰, validado en castellano^{111,112} para niños de 4-11 años y que consta de 7 preguntas (4 para el niño y

C

Tabla 2.9. Cuestionario del Control del Asma en Niños (CAN)¹⁰⁹

<p>1.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?</p> <p>4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>4.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?</p> <p>4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>7.- Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos?</p> <p>4. Siempre 3. Casi siempre 2. A veces 1. Casi nunca 0. Nunca</p>
<p>2.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?</p> <p>4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>5.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?</p> <p>4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>8.- Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a Urgencias debido al asma?</p> <p>4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna</p>
<p>3.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?</p> <p>4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>6.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?</p> <p>4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca</p>	<p>9.- Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?</p> <p>4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna</p>

3 para los padres/cuidadores). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación inferior a 20 (tabla 2.10).

C

El **riesgo futuro** evalúa la presencia de factores de riesgo de padecer exacerbaciones (tabla 2.11), de desarrollar una limitación fija del flujo aéreo (infratratamiento con GCI, prematuridad¹¹³, exposición ambiental al humo de tabaco, FEV₁ bajo, asma grave, ingresos previos) y de padecer los efectos secundarios del tratamiento (ciclos frecuentes de GC orales, dosis elevada de GCI)^{6,114}.

C

Además del control clínico y el estudio de la función pulmonar, se ha propugnado evaluar el control de la inflamación mediante la determinación de la FE_{NO}. Aunque puede ser de utilidad en algunos pacientes, su medición no parece que añada grandes beneficios al seguimiento y forma de manejo señalados previamente¹¹⁴.

C

Tabla 2.10. Cuestionario Asthma Control Test (ACT) pediátrico validado al castellano^{111,112}
Deje que su hijo/a responda a estas preguntas
1. ¿Cómo está tu asma hoy?


0

Muy mal



1

Mal



2

Bien



3

Muy bien

2. ¿En qué medida tu asma es un problema cuando corres, haces gimnasia o practicas deporte?


0

Es un gran problema, no
puedo hacer lo que quiero

1

Es un problema
y no me gusta

2

Es un pequeño problema
pero no me importa

3

No es ningún problema

3. ¿Toses a causa de tu asma?


0

Sí, siempre



1

Sí, casi siempre



2

Sí, algunas veces



3

No, nunca

4. ¿Te despiertas por la noche a causa de tu asma?


0

Sí, siempre



1

Sí, casi siempre



2

Sí, algunas veces



3

No, nunca

Responda a las siguientes preguntas usted solo/a
5. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su hijo/a síntomas del asma durante el día?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

6. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su hijo/a silbidos en el pecho durante el día a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

7. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su hijo/a durante la noche a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

Tabla 2.11. Factores de riesgo para sufrir exacerbaciones asmáticas en los niños^{113,114}

- Al menos una exacerbación grave en el año previo.
- Asistencia previa en UCI o necesidad de intubación.
- Uso excesivo de SABA.
- Síntomas persistentes y/o no controlados.
- Falta de adhesión al tratamiento*, técnica inhalatoria inadecuada.
- FEV₁ bajo. Prueba broncodilatadora positiva.
- Exposición a alérgenos en caso de alérgica/atopia.
- Exposición al humo del tabaco.
- Comorbilidades: obesidad, rinitis alérgica, alergia alimentaria.
- Problemas psicológicos o socioeconómicos importantes.
- Otros: eosinofilia en sangre o esputo; elevación de la FE_{NO} en revisiones rutinarias.

*La relación del número de prescripciones de medicación de control administradas y el total del número de prescripciones de medicación de control prescritas es < 0,5.

Recomendaciones

2.1. Debe sospecharse asma en un paciente con sibilancias, disnea (o dificultad respiratoria), tos y opresión torácica, de intensidad y frecuencia variables.	R2
2.2. En caso de sospecha de asma, las variaciones estacionales y los antecedentes personales o familiares de asma o atopia son aspectos importantes que considerar, aunque ni estos, ni ninguno de los signos o síntomas, sobre todo de forma aislada, son específicos del asma.	R2
2.3. El diagnóstico de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría con prueba broncodilatadora es la prueba de elección.	R2
2.4. Debe considerarse el diagnóstico de asma ante una variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) mayor del 20 %, o ante una fracción elevada de óxido nítrico (FE_{NO}) > 40 ppb en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, particularmente si se asocia a un FEV ₁ reducido.	R2
2.5. Hay que considerar la provocación bronquial inespecífica para descartar el diagnóstico de asma.	R2
2.6. Se recomienda realizar espirometrías periódicas a los niños con asma que precisan tratamiento continuo, al menos una vez al año.	R2
2.7. En los niños, salvo en la consulta especializada, no es necesario medir la FE _{NO} de forma rutinaria.	R2
2.8. El estudio de alergia está especialmente indicado cuando se sospeche que los aeroalérgenos puedan estar implicados en el desarrollo del asma o en sus exacerbaciones, así como cuando existan otras enfermedades atópicas asociadas.	R2

2.9. El diagnóstico de asma alérgica se basará en la concordancia entre la historia clínica y el resultado de las pruebas diagnósticas.	R2
2.10. La gravedad del asma (del adulto y del niño) se determinará en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento para lograr el control. Si el paciente no estuviera siendo tratado, se establecerá al inicio del tratamiento, reevaluándola una vez que se alcance el control.	R2
2.11. La gravedad del asma (de adulto y del niño) no es una característica necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente.	R2
2.12. El control del asma (del adulto y del niño) debe ser evaluado en cada consulta, y el tratamiento debe ajustarse para alcanzar y mantener el control. El control tiene dos componentes fundamentales que es conveniente identificar: el control actual y el riesgo futuro.	R2
2.13. En la determinación objetiva del nivel de control actual del asma (del adulto y del niño) se recomienda utilizar cuestionarios validados de síntomas (preferiblemente el ACT en el adulto y c-ACT y CAN en el niño); y en la del riesgo futuro de exacerbaciones, el interrogatorio sobre eventos previos, espirometría, uso de glucocorticoide inhalado y mediación de alivio/rescate, comorbilidades y, en casos individualizados, biomarcadores inflamatorios (eosinófilos sangre o esputo y FE_{NO}).	R2

Bibliografía

- Holleman DR; Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA. 1995; 274(4): 1051-7.
- Proceso Asistencial Integrado Asma. Coord: García Polo C. Consejería de salud y familias de la Junta de Andalucía, 2012. Disponible en <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-asma.html>
- Martín P (Coord.). El Asma en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Grupo de respiratorio de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada: Ed SAMFYC; 2001.
- SIGN 158. British guideline on the management of asthma. NHS Scotland. British Thoracic Society. July 2019. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
- Buke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampon L, Christen C. Family history as a predictor of asthma risk. Am J Prev Med. 2003; 24(2): 160-9.
- GINA 2019. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/WHO Workshop Report. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach?. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3). pii: 1701103.
- NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic management. Nov 2017. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guideline/ng80>.
- Tomita K, Sano H, Chiba Y, Set R, Sano A, Nishiyama O, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. Prim Care Respir J. 2013; 22(1): 51-8
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med. 2004; 10: 44-50.
- Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. Eur Respir J. 2022 Feb 15:2101585.
- Plaza V (Coord.). GEMA 4.4. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2019. 4.4). Disponible en: https://www.gemasma.com/acceso-restringido/?redirect_to=https://www.gemasma.com/profesionales/
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26: 948-68.

14. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1324–43.
15. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13; 60(1): 2101499.
16. Kitch BT, Paitiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004; 126: 1875–82.
17. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*. 1992; 47: 162–6.
18. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax*. 2004; 59: 26–30.
19. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1320–5.
20. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20–70 yrs. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1814–20.
21. Perpiñá M, García F, Álvarez FJ, Cisneros C, Compte L, Entrenas LM, et al. Guidelines for the study of non-specific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(10): 432–46.
22. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24: 19–26.
23. Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koëter GH, Kauffman HF, Postma DS. PC20 adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1546–50.
24. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, et al. A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 758–65.
25. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 309–29.
26. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; and the Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017; 49(5). pii: 1601526.
27. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 23–30.
28. ATS/ERS2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912–30.
29. Kuoa CR, Spearsb M, Haughney J, Smithd A, Millere J, Bradshawf T, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respiratory Medicine*. 2019; 155: 54–57.
30. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003; 123: 751–6.
31. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 473–8.
32. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006; 61: 817–27.
33. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying Asthma Severity in Children: Mismatch Between Symptoms, Medication Use, and Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 15; 170(4): 426–32.
34. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 382–9.
35. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CAM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–6 years. *Eur Respir J*. 2021; 58: 2004173.
36. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child—does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010; 99: 404–10.
37. Van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity vs. percentage of predicted forced expiratory volumen in 1 s for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162: 1169–74.

38. Galant SP, Morphey T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr*. 2007; 151: 457-62.
39. Tse AM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 554-9.
40. Müller-Brandes G, Krämer U, Gappa M, Seitner-Sorge G, Hüls A, von Berg A, et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur Respir J*. 2014; 43: 1347-56.
41. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. 'ATS/ERS TASK force: standardization of lung function testing'. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-38.
42. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF 25-75% and FEF75 % does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1051-58.
43. Asensio O, Cordon A, Elorz J, Moreno A, Villa JR; Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(5): 518-30.
44. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009b; 70(1): 3-11.
45. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(10): 962-72.
46. Martín de Vicente C, de Mir I, Rovira S, Torrent A, Gartner S, Iglesias, et al. Validation of Global Lung Function Initiative and All Ages Reference Equations for Forced Spirometry in Healthy Spanish Preschoolers. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54(1): 24-30.
47. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets H, Aurora P, et al.; on behalf of the American Thoracic Society/ European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1304-45.
48. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 112-7.
49. Busi LE, Restuccia S, Tourres R, Sly PD. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax*. 2017; 72(4): 367-72.
50. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, Bondestam J, Pelkonen AS, Malmberg LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. *Pediatric Pulmonology*. 2015; 50(12): 1205-13.
51. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *J Asthma*. 2016; 53(2): 179-86.
52. Jara-Gutierrez P, Aguado E, del Potro MG, Fernandez-Nieto M, Mahillo I, Sastre J. Comparison of impulse oscillometry and spirometry for detection of airway hyperresponsiveness to methacholine, mannitol, and eucapnic voluntary hyperventilation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(8): 1162-72.
53. Cobos N, Pérez-Yarza EG, Sardon O, Reverte C, Gartner S, Korta J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(1): 41-51.
54. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra M, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*. 2010; 65: 801-7.
55. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population. *Chest*. 2013; 143: 107-16.
56. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al.; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 602-15.
57. Michils A, Baldassarre S, Van Muylen A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008; 31: 539-46.
58. Smith AD, Covan JO, Brasnet KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 453-9. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jonste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005; 60: 215-8.
59. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jonste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005; 60: 215-8.
60. Van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, van der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 291-5.

61. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy*. 2013; 68(4): 531-8.
62. Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(8): 1936-45.
63. Petsky HL, Kayleigh KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 9;11:CD011439.
64. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee(NAEPPCC). 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146: 1217-70.
65. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009; 64: 1507-15.
66. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 151-64.
67. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18-24.
68. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(3 Suppl 3): S1-148.
69. González-Mancebo E, Domínguez-Ortega J, Blanco-Bermejo S, González-Seco E, Trujillo MJ, de la Torre F, et al. Comparison of two diagnostic techniques, skin-prick test and component resolved diagnosis in the follow-up of a cohort of paediatric patients with pollinosis. Multicentre pilot study in a highly exposed allergenic area. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45: 121-6.
70. Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, Moreno-Ancillo A, Iglesias-Cadarso A, Torrecillas M, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy*. 2014; 69: 1357-63.
71. NAEPP-EP 2007. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. Disponible en <https://www.nhlbi.nih.gov/science/national-asthma-education-and-prevention-program-naepp>.
72. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 1016-8.
73. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 544-8.
74. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32: 545-54.
75. Dusser D, Montani D, Chanez P. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62: 591-604.
76. Shahidi N, FitzGerald JM. Current recommendations for the treatment of mild asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2010; 3: 169-76.
77. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. 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*. 2019; 53: 1901046.
78. Muneshwarao J, Hassali MZ, Ibrahim B, Saini B, Hyder IA, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respiratory Research*. 2019; 20: 183.
79. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, Wilkins J, Buist AS, O'Hollaren M. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest*. 1999; 115: 85-91.
80. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
81. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 59-65.
82. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007; 44: 867-72.

83. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999; 14: 902-907.
84. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López A, et al; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther*. 2008; 30: 1918-31.
85. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 719-23.
86. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100: 616-21.
87. Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernandez C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012; 13: 50.
88. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 695-703.
89. Murphy KR, Chipps B, Beuther DA, Wise RA, McCann W, Gilbert I, et al. Development of the Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ): A Composite Control Measure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug; 8(7): 2263-2274.e5.
90. Pérez de Llano L, Martínez Moragón E, Entrenas LM, Martínez Rivera C, Cisneros C, Blanco-Aparicio M, et al. Validation of the Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) in Spain: a useful tool to assess asthma control in adolescent and adult patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Dec 15:0.
91. Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, Bulathsinghala L, Carter V, Chaudhry I, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax*. 2023; 78(7): 643-52.
92. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M, Vonk JM, Nawijn MC, Siddiqui S, et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan; 11(1): 55-64.
93. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Tanaka A, Kanai K, Kikuchi T, et al. Progression of Irreversible Airflow Limitation in Asthma: Correlation with Severe Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct; 3(5): 759-64.e1.
94. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 849-58.
95. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 193-204.
96. Vedel-Krogh S, Fallgaard Nielsen S, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2017; 63: 823-32.
97. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest*. 2001; 119: 1011-7.
98. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 412-4.
99. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018; 73: 1110-9.
100. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007; 132: 1151-61.
101. Ferrer M, Alvarez FJ, Romero A, Romero B, Sáez A, Medina JF. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control?. *Respir Med*. 2017; 126: 26-31.
102. Menzies-Gow A, Szeftel SJ, Busse WW. The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar; 9(3): 1090-8.
103. Álvarez Gutiérrez FJ, Casas Maldonado F, Soto Campos G, Blanco Aparicio M, Delgado J, Padilla Galo A, et al. Concepto y definición de la remisión en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2024 Aug;60(8):503-509.
104. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*. 2004 Nov; 59(11): 925-9.
105. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, Weersink EJ, Bel EH. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan; 141(1): 104-109.e3.

106. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Lowe AJ, Bui DS, Bowatte G, et al. Biomarkers of asthma relapse and lung function decline in adults with spontaneous asthma remission: A population-based cohort study. *Allergy*. 2023; 78(4): 957-67.
107. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 1742-51.
108. Pérez-Yarza EG, Badia X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al; on behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44: 54-63.
109. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al, on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 59-99.
110. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(4): 817-25.
111. Rodríguez-Martínez CE, Melo-Rojas A, Restrepo-Gualteros SM, Sossa-Briceño MP, Nino G. Validation of the Spanish version of the childhood asthma control test (cACT) in a population of Hispanic children. *J Asthma*. 2014; 51(8): 855-62.
112. Pérez-Yarza EG, Castro JA, Villa JR, Garde J, Hidalgo J; on behalf of the VESCAI Group. Validation of a Spanish version of the Childhood Asthma Control Test (Sc-ACT) for use in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(2): 94-103.
113. Den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma. A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1026-35.
114. Buelo A, McLean S, Julious S, Flores-Kim J, Bush A, Henderson J, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. *Thorax*. 2018; 73(9): 813-24.



3.

Tratamiento de mantenimiento

3.1 Objetivos

El objetivo principal del tratamiento del asma es *alcanzar y mantener la remisión clínica de la enfermedad lo antes posible, previniendo las exacerbaciones, controlando los síntomas asmáticos y optimizando la función pulmonar (ver apartado 2.7)*. Los objetivos del tratamiento (tabla 3.1), tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios (dominio control actual), como en la de prevenir las exacerbaciones y la pérdida exagerada de función pulmonar (dominio riesgo futuro), pueden alcanzarse en una gran mayoría de pacientes con un tratamiento adecuado.

Para conseguirlos, se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado, junto a medidas de supervisión, control ambiental y educación para el asma¹. 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

C

Tabla 3.1. Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio control actual

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Uso de agonista β_2 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

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.

C

3.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento^{2,3}. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones; y viceversa.

C

El tratamiento se debe ajustar de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe evaluarse de forma objetiva (capítulo 2.6), que se trate al paciente para alcanzar el control, y que se le revise periódicamente para mantenerlo (fig. 3.1). 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.

D



FIGURA 3.1. Ajuste cíclico del tratamiento en función de la evaluación periódica del control.



Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control⁴. Se ha desarrollado un sistema de puntuación sencillo (escala FEOS), 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 controlada⁵.

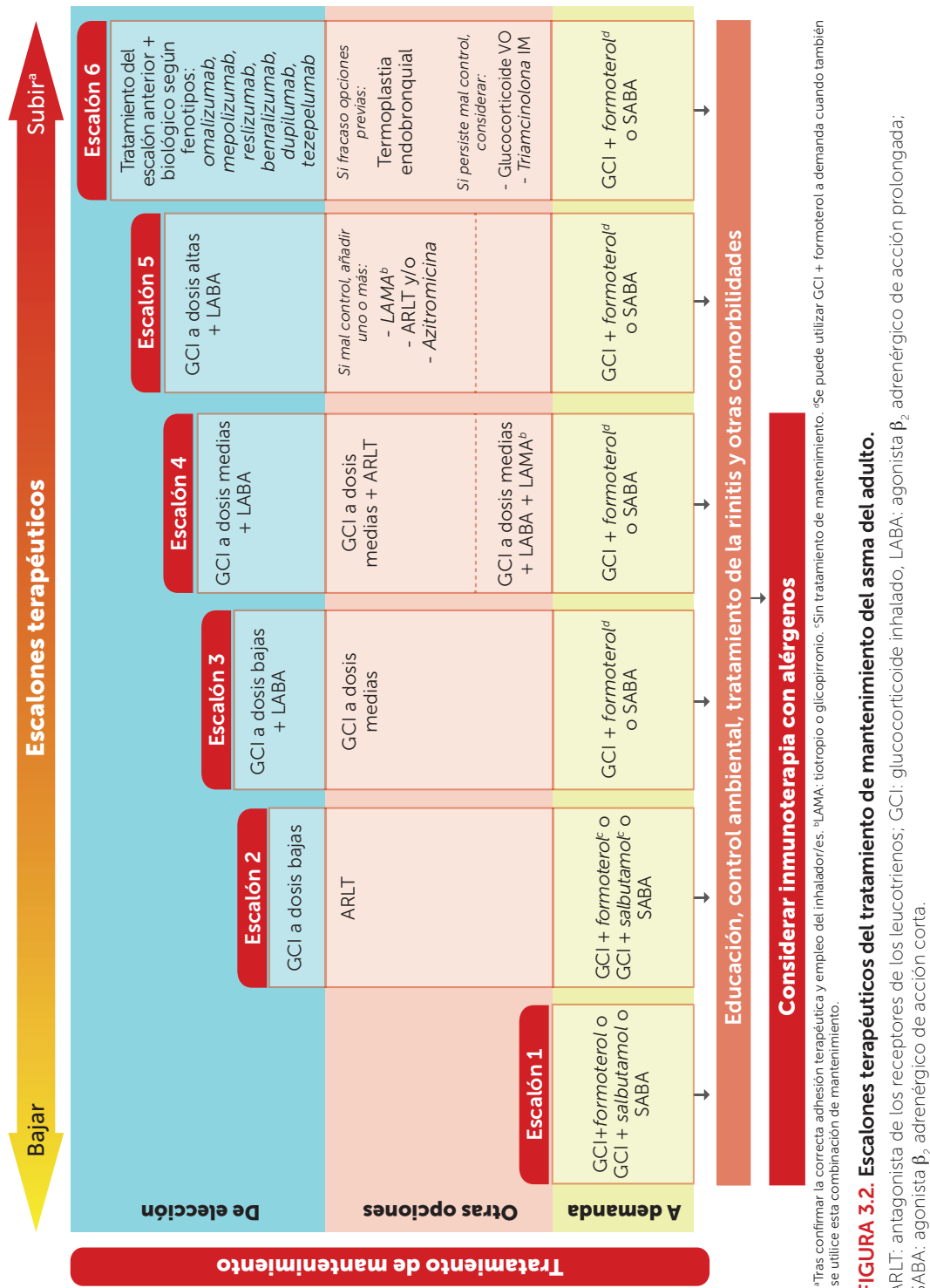
Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”. Los **medicamentos de control o mantenimiento**, que deben administrarse de forma continua durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (*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 de alivio** 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 3.2) y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (*bromuro de ipratropio*). Se consideran también las combinaciones *budesónida/formoterol*, *beclometasona/formoterol* o *beclo-metasona/salbutamol*, utilizadas a demanda, como medicamentos de alivio.

Tabla 3.2. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados					
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).

Los seis escalones terapéuticos (fig. 3.2) que se establecen para alcanzar y mantener el control del asma son:



3.2.1 Escalones

ESCALÓN 1

En la actualidad, se pueden considerar diversas opciones terapéuticas en este escalón. Para su adecuada selección se precisa una correcta valoración clínica y funcional del paciente.

Se puede emplear la asociación *budesónida/formoterol* a demanda⁶. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes adultos con asma, en el que aproximadamente la mitad presentaba asma intermitente y en el que se utilizó un diseño abierto a fin de reflejar la práctica clínica⁷, se observó que la utilización de *budesónida/formoterol* a demanda fue superior a salbutamol a demanda en la prevención de exacerbaciones. En un pequeño estudio realizado en pacientes con asma intermitente y fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) elevada, en los que se compararon *budesónida/formoterol* y *formoterol*, ambos a demanda, la combinación demostró una mayor reducción de los niveles de FE_{NO} ⁸. También se puede utilizar la asociación *salbutamol/dipropionato de beclometasona* (DPBM) a demanda⁹. Sin embargo, estas indicaciones no están consideradas en la ficha técnica de los medicamentos. Además, no existen estudios que hayan analizado su coste-beneficio.

B

Se pueden utilizar SABA inhalados (*salbutamol* o *terbutalina*), exclusivamente a demanda, en aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes), y sin síntomas nocturnos^{10,11}. El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas (tabla 2.7)¹⁰.

B

Si bien los SABA a las dosis recomendadas no incrementan el riesgo de exacerbación grave o muerte¹², su uso excesivo (3 o más inhaladores al año) se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones, uso de los servicios sanitarios e impacto negativo en la salud de los pacientes, especialmente cuando se utilizan en monoterapia¹³. Hasta una tercera parte de los pacientes abusan de los mismos, siendo un fenómeno de distribución mundial¹⁴⁻¹⁶. 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 asma¹³.

A

El uso de un SABA inhalado a demanda más de 2 veces al mes para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio), o el haber tenido exacerbaciones en el año previo o un $FEV_1 < 80\%$, indica un control del asma inadecuado y requiere instaurar la terapia de mantenimiento¹⁷⁻¹⁹.

B

Los SABA inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio²⁰.

A

Solo en los raros casos de intolerancia a los SABA, se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio⁶.

D

ESCALÓN 2

El tratamiento de elección en este nivel es un glucocorticoide inhalado (GCI) (*beclometasona, budesónida, ciclesonida, fluticasona o mometasona*) a dosis bajas y administrado diariamente²¹⁻²⁴. Este escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesónida o equivalente. Los GCI, administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz del asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones^{18,24-26}.

A

La tabla 3.3 recoge la potencia aproximada de los GCI (baja, media y alta) basada en los resultados de los estudios con diseños clínicos de eficacia/seguiridad recogidos en las respectivas fichas técnicas autorizadas (disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). No obstante, aunque los resultados de otro trabajo, de diseño farmacodinámico, efectuado sobre una muestra pequeña de pacientes, parecen cuestionarlos²⁷, son insuficientes para promover cambios²⁸ por lo que se precisan estudios complementarios.

A

Tabla 3.3. Potencia aproximada de los GCI (basada en los resultados de los estudios con diseños clínicos de eficacia/seguiridad)				
		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	400	800
	Breezhaler®††	62,5	127,5	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). †††Enerzair/Zimbus Breezhaler® (triple combinación de MF/IND/GLY).

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^{29,30}. En un estudio aleatorizado y de diseño abierto⁷, *budesónida* dos veces al día más *salbutamol* a demanda y *budesónida/formoterol* a demanda no difirieron en cuanto a la tasa anualizada de exacerbaciones.

B

También se ha observado un resultado similar con *beclometasona/salbutamol*⁹.

Los resultados de los anteriores estudios podrían proporcionar evidencia indirecta para la posible indicación de las combinaciones de GCI a dosis bajas con LABA o SABA (por ejemplo: *budesónida/formoterol*, *beclometasona/formoterol*, o *beclometasona/salbutamol*) administrados exclusivamente a demanda en el tratamiento del escalón 2, en pacientes con baja adhesión terapéutica en los que fracasó una intervención educativa específica. No obstante, no existen estudios específicamente diseñados para establecerlo.

D

En este nivel también pueden utilizarse como tratamiento alternativo los ARLT o antileucotrienos (*montelukast* y *zafirlukast*)^{31,32}, aunque en el tratamiento a largo plazo son superiores los GCI³¹. Los pacientes que están bien controlados con una dosis baja de GCI no consiguen mantener el mismo grado de control con *montelukast*³³.

A

Los ARLT estarían especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir GCI, que tienen efectos adversos con los mismos, que tienen dificultades con la técnica de inhalación, o que presentan rinitis alérgica concomitante^{34,35}.

B

En pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento de mantenimiento con GCI, la combinación de un GCI a dosis bajas y un LABA como tratamiento de inicio mejora los síntomas y la función pulmonar, comparado con dosis bajas de GCI, pero tiene un coste superior y no reduce el riesgo de exacerbaciones comparado con las dosis bajas de GCI³⁶.

A

ESCALÓN 3

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA (*salmeterol*, *formoterol*, *vilanterol* o *indacaterol*) inhalados³⁷⁻⁴², que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo⁴³, o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio, de forma más pronunciada que aumentando la dosis de GCI. No obstante, es necesario realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo/beneficio de ambas estrategias.

A

El tratamiento con LABA siempre debe ir acompañado de un GCI. Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia en el asma, ya que se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones de riesgo vital^{44,45}. Las combinaciones GCI/LABA comercializadas en España son: *fluticasona propionato* con *salmeterol*, *budesónida* con *formoterol*, *beclometasona dipropionato* con *formoterol*, *fluticasona propionato* con *formoterol*, *fluticasona furoato* con *vilanterol*⁴⁶ e *indacaterol*⁴⁷ con *mometasona*⁴⁸.

A

El *formoterol* es un LABA pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de *budesónida/formoterol* o *beclometasona/formoterol*, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (MART). Dicha estrategia proporciona una reducción de las exacerbaciones y un mejor control del asma, pese a precisar una menor cantidad de GCI^{20,49-56}. Se podría inferir que otras combinaciones de GCI (propionato de fluticasona) con *formoterol* podrían ser eficaces empleadas en terapia MART, si bien su uso como tratamiento de mantenimiento y a demanda carece de evidencia y no aparece indicado en la ficha técnica.

A

En cualquier caso, siempre que se emplee la terapia MART debe realizarse con un único dispositivo de inhalación.

A

Otra opción en este nivel sería aumentar la dosis de GCI hasta dosis medias, pero esta pauta es menos eficaz que añadir un LABA⁵⁷⁻⁵⁹. Alternativamente, puede utilizarse un GCI a dosis bajas asociado a un ARLT, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con GCI y, aunque no es tan eficaz como la combinación de GCI y LABA, ofrece una excelente seguridad⁶⁰⁻⁶³. Sin embargo, no parece que la adición de un ARLT permita reducir la dosis de GCI⁶⁴.

A

ESCALÓN 4

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA^{36,38,40,65,66}.

B

En los pacientes que hayan tenido al menos una exacerbación en el año previo, la combinación de un GCI a dosis baja (*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^{56,67}.

A

Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar⁵⁹. En pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento anterior puede considerarse la triple terapia que incluye GCI a dosis medias, LABA y LAMA (tiotropio o glicopirronio) en un solo inhalador⁶⁸ o en dispositivos diferentes^{69,70}. No obstante, esta opción no se ha comparado con la estrategia habitual de aumentar la dosis de GCI en la combinación GCI + LABA, de probada eficacia en la prevención de las exacerbaciones graves, por lo que la triple terapia en este escalón es difícil de posicionar hasta que no se realicen estudios adecuados^{71,72}.

B

ESCALÓN 5

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA^{38,40,73}. A dosis medias y altas, la mayoría de los GCI se administran habitualmente dos veces al día, pero con *budesónida* puede incrementarse su eficacia terapéutica aumentando su frecuencia de administración hasta 4 veces al día⁷⁴.

B

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, pudiendo responder un subgrupo de pacientes a la adición de ARLT^{75,76}.

C

En pacientes insuficientemente controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA, y que cursan con un FEV₁/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %⁷⁷, la adición de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en un solo inhalador [pMDI Modulite® y Breezhaler®]), proporciona una mejoría de la función pulmonar y una reducción de las exacerbaciones^{68,69,77-82}. Con la misma indicación, en Latinoamérica y EE. UU. (aprobada por la FDA), se dispone de otra triple combinación de un GCI/LABA/LAMA (*fluticasona f./vilanterol/umeclidinio*) en un solo inhalador (Ellipta®), tras demostrar una mejoría significativa de la función pulmonar⁸³; sin embargo, esta combinación no está disponible en Europa para el tratamiento del asma (ha sido rechazada por la EMA), al no haber demostrado una reducción significativa de las exacerbaciones⁸³.

A

Los antibióticos macrólidos, y en concreto *azitromicina* administrada tres días a la semana durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes^{84,85}, así como también en el asma eosinofílica⁸⁶ (véase capítulo 7).

B

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.

A

En los casos de asma grave no controlada (AGNC) alérgica se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (*omalizumab*) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones⁸⁷⁻⁹⁰, incrementando el control global de la enfermedad (véase capítulo 7).

A

En pacientes con AGNC eosinofílica, independientemente de la presencia de alergia, pueden utilizarse fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la interleucina-5 (IL-5). En la actualidad, *mepolizumab* y *reslizumab*, anticuerpos monoclonales anti-IL-5, y *benralizumab*, dirigido frente a la cadena α del receptor de la IL-5 (IL-5R α), están autorizados como tratamiento adicional del AGNC eosinofílica (asma grave refractaria eosinofílica)⁹¹⁻⁹⁷ (véase capítulo 7).

A

Dupilumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la cadena α del receptor de la IL-4 y que bloquea los efectos de la IL-4 e IL-13, está autorizado como tratamiento adicional en pacientes mayores de 12 años con AGNC con eosinófilos y/o FE_{NO} elevados^{98,99} (véase capítulo 7).

A

Tezepelumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), está autorizado como tratamiento adicional del AGNC T2 y no T2 (véase información adicional en el capítulo 7)^{100,101}.

A

En los casos en los que la administración de fármacos biológicos haya fracasado, se puede considerar la indicación de termoplastia endobronquial¹⁰² (véase capítulo 7).

B

La última opción terapéutica ante el fracaso de las acciones previas será la administración de glucocorticoides sistémicos (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible)^{103,104}, aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves (véase capítulo 7).

D

3.2.2 Inhaladores y nebulizadores

La administración de fármacos por vía inhalatoria es la recomendada para el tratamiento del asma, ya que actúan directamente en el pulmón, proporciona una mayor cantidad de medicación en las vías respiratorias, tiene una respuesta rápida y escasos o nulos efectos sistémicos¹⁰⁵⁻¹¹⁰.

B

El principal inconveniente de esta vía es la dificultad de la técnica de inhalación con los diferentes dispositivos¹¹¹⁻¹¹⁴.

B

Los dispositivos de inhalación disponibles en la actualidad son: el inhalador presurizado (pMDI) convencional y el sistema Modulite®, que se pueden utilizar con o sin cámara espaciadora, el inhalador activado por la inhalación (BAI) k-haler® y Easy-breathe®, el inhalador de nube de vapor suave (SMI) Respi-mat®, y los inhaladores de polvo seco (DPI) Accuhaler®, Aerolizer®, Breezha-ler®, Easyhaler®, Ellipta®, Forspiro®, Genuair®, Handihaler®, Nexthaler®, Spiro-max®, Turbuhaler®, Twisthaler®, Zonda®) y los nebulizadores (jet, ultrasónicos o de malla vibrante). Cada uno de ellos con características técnicas diferen-ciales, que deben considerarse al prescribirlos (tabla 3.4)¹¹².

C

Todos los dispositivos de inhalación, si se utilizan correctamente, propor-cionan un depósito eficiente de fármaco en el pulmón¹⁰⁷.

C

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 sistémicos¹¹⁸⁻¹²¹.

B

Tabla 3.4. Propiedades aerodinámicas proporcionadas por los inhaladores (basado en parte en Giner 2016) ¹¹⁵					
	Depósito pulmonar (%)		Depósito orofaríngeo (%)		DMMA (µm)
	In vivo	In vitro	In vivo	In vitro	
pMDI					
- pMDI convencional	7,8-34	-	53,9-82,2	-	1,4-8
- pMDI convencional + cámara inhalación	11,2-68,3	-	31,2	40	2-3,2
- pMDI autodisparo	50-60	-	30	-	-
- Modulite®	31-34	-	33-58	-	1-2
- Alvesco®	50-52	-	32,9	-	-
- pMDI Aerosphere*	37,7 ^{139,140}	58-61 ¹⁴¹	62	-	3-3,2 ¹⁴²
BAI					
- k-haler®	44,7 ¹⁰⁴	-	23-30	-	-
SMI					
- Respimat®	40-53	-	19,3-39	-	-
DPI (por orden alfabético)					
- Accuhaler®	7,6-18	15-30	-	-	3,5
- Aerolizer®	13-20	21,7-28	73	-	1,9-7,9
- Breezhaler®	36	39	-	45	2,8
- Easyhaler®	18,5-31	29	-	-	2,2-3,0 ¹⁰⁵
- Ellipta®	-	-	-	-	2-4,8
- Genuair®	30,1	-	54,7	-	-
- Handihaler®	17,8	17,3-22	-	71	3,9
- Inhalador Ingelheim®	16	-	59	-	-
- Nexthaler®	56	-	43	-	1,4-1,5
- Spinhaler®	11,5	-	30,9	-	-
- Turbuhaler®	14,2-38	28	53-71,6	57,3-69,3	1,7-5,4
- Twisthaler®	36-37	-	-	-	2-2,2

DMMA: diámetro de la mediana de la masa aerodinámica; BAI: inhalador activado por la inhalación; DPI: inhalador de polvo seco; pMDI: inhalador presurizado de dosis medida; SMI: inhalador de nube de vapor suave. *De momento sin indicación para el asma. La comparación de los valores mostrados entre los diferentes dispositivos debe ser tomada con cautela, dados los diferentes métodos y fármacos empleados en su determinación, y en los estudios en humanos por haberse realizado en diversas condiciones clínicas (sanos y enfermos con diferentes procesos y niveles de gravedad), flujos inspiratorios y edades.

Los profesionales sanitarios implicados en la atención de pacientes con asma deberían conocer las técnicas de inhalación de cada uno de los dispositivos, conocimiento todavía hoy insuficiente^{122,123}.

A

Dado que la utilización adecuada de los inhaladores es uno de los pilares del tratamiento del paciente con asma, todos los profesionales sanitarios impli-

A

cados, médicos, Enfermería y farmacéuticos, en especial los comunitarios por su accesibilidad, deben estar implicados en la instrucción y revisión de la técnica de inhalación¹²⁴⁻¹³¹.

A

Se debería adiestrar y controlar periódicamente al paciente en el uso del dispositivo de inhalación prescrito, explicándole sus características, la técnica apropiada, demostrándole cómo se usa, pidiéndole luego que realice las maniobras (con un dispositivo placebo) y corrigiéndole los posibles errores^{110,132-134}.

C

Siempre que farmacológicamente sea posible, se debería utilizar un único tipo de dispositivo^{135,136}.

B

Tras la instrucción en el uso del dispositivo, se debería entregar al paciente un folleto con la técnica e informarle sobre donde localizar vídeos con demostraciones de la técnica correcta^{108,109,111,133,134}.

D

Se deben aprovechar las visitas de control, la realización de las pruebas funcionales respiratorias y los ingresos para comprobar la técnica de inhalación empleada por el paciente¹³³.

D

Los propelentes hidrofluorocarbonados (HFC) de los actuales inhaladores de cartucho presurizado (pMDI) contribuyen al calentamiento global como gases de efecto invernadero^{137,138}. Se están investigando nuevos propelentes HFC menos contaminantes. Hasta que estos no estén disponibles, podría ser preferible el uso de dispositivos de polvo seco o niebla en nuevos pacientes > 6 años o con flujo inspiratorio > 30 l/min. El cambio de inhalador, por motivos no clínicos, podría suponer un riesgo de deterioro de la enfermedad y/o promover una baja adhesión terapéutica (incluyendo una técnica de inhalación deficiente con el nuevo dispositivo). Los inhaladores y cartuchos sustituidos se depositarán en el punto convenido del sistema integrado de gestión y recogida de envases (SIGRE) de las farmacias para su correcto reciclado.

B

3.3 Otros tratamientos

3.3.1 Tabaquismo y control ambiental

Los sujetos con asma y fumadores presentan síntomas más graves, una respuesta peor al tratamiento con GCI, incluso en pacientes con asma leve¹⁴³, y una pérdida acelerada de la función pulmonar^{144,145}, por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico¹⁴⁶. La proporción de individuos con asma y fumadores es elevada y similar a la de la población general. Además, estudios longitudinales relacionan el consumo de tabaco con el desarrollo de asma tanto en adultos, como en adolescentes¹⁴⁷, siendo, por tanto, el primer objetivo del control ambiental conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello, se debe informar al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la

C

deshabituación¹⁴⁸. La exposición a contaminantes ambientales y la exposición pasiva al humo de tabaco, por un lado, empeoran el curso del asma y, por otro, constituyen un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia¹⁴⁹. Las disposiciones de prohibición del tabaco en espacios públicos por parte de las administraciones están teniendo un impacto muy positivo^{150,151}. Así mismo, la exposición pasiva al humo de los cigarrillos electrónicos se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer exacerbaciones y síntomas asmáticos^{152,153}, y la exposición activa a efectos graves sobre la salud respiratoria¹⁵⁴, por lo que no se debe recomendar el vapeo como un método para conseguir la deshabituación tabáquica.

C

Algunos pacientes con asma, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar exacerbaciones cuando se les administra *ácido acetilsalicílico* u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales¹⁵⁵, por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación inhalatoria bronquial o nasal^{156,157}. El capítulo 8.5 (enfermedad respiratoria exacerbada por *ácido acetilsalicílico*) lo aborda con mayor detalle. En cualquier caso, estos pacientes, entre sus medidas ambientales, deben evitar tratamientos analgésicos o antiinflamatorios con fármacos de la clase terapéutica AINE.

C

En el asma alérgica se deben considerar recomendaciones específicas, una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente. Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma laboral (cambio de puesto de trabajo) o asma por epitelios (retirar los animales del domicilio), o por cucaracha (uso racional de plaguicidas)¹⁵⁸⁻¹⁶³.

C

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 exposición¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

B

No obstante, en un ensayo aleatorizado reciente, el uso de fundas de colchón impermeables ha mostrado ser eficaz en la prevención de exacerbaciones en niños y adolescentes con asma alérgica por ácaros¹⁶⁷.

B

La aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica^{158,168,169}. Un ensayo aleatorizado, con 937 pacientes con asma moderada-grave no controlada y sensibilizados al menos a un alérgeno doméstico, en el que se aplicó un conjunto de medidas (fundas impermeables, aspiradores y purificadores de aire en el dormitorio ambos con filtro HEPA, planes de desinsectación de cucarachas), asociadas a un programa general de educación, durante un año, obtuvo una reducción significativa de los síntomas y de las visitas médicas no programadas¹⁵⁸.

B

Por último, las dos revisiones sistemáticas más recientes sobre el efecto de grupos combinados de medidas, mostraron resultados favorables a su utilización^{162,170}.

B

3.3.2 Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alérgenos 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^{171,172} y se evite el uso de mezclas complejas^{173,174}. No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia¹⁷⁵. La inmunoterapia subcutánea no debe prescribirse a pacientes con asma grave y no controlada, por no estar bien documentada su eficacia y por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales^{174,176}. 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.

A

B

La búsqueda de alternativas más seguras y convenientes para el paciente ha estimulado el estudio de la eficacia de la inmunoterapia sublingual. 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^{172,177-179}.

B

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^{172,179}.

B

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 graves¹⁸⁰ 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 controlada¹⁷⁵.

B

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

D

Por el momento, no existen estudios comparativos sobre el coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional, y además es previsible que no los haya, puesto que la complejidad de su diseño los hace poco viables. No obstante, 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

B

hasta varios años después de la retirada del tratamiento^{181,182} la disminución del riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinitis alérgica^{182,183}, o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles¹⁸⁴. Por último, la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento coste-efectivo comparativamente con el uso exclusivo de medicación de control en pacientes con rinoconjuntivitis coexistente con asma¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

B

3.3.3 Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal^{188,189} y la neumocócica^{190,191} no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma.

A

No obstante, debido a que es una estrategia coste-efectiva, al elevado riesgo de complicaciones en pacientes con procesos crónicos^{192,193}, y a un mayor riesgo de fracaso terapéutico en niños¹⁹⁴, la vacunación antigripal anual debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños. De forma similar, y dado que la población asmática tiene un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva^{195,196}, diversos documentos de consenso de expertos internacionales¹⁹⁷, nacionales¹⁹⁸ y el mismo Sistema Nacional de Salud¹⁹⁹ recomiendan la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con asma grave.

D

3.4 Educación

3.4.1 Objetivos

La educación del paciente con asma es un elemento básico del tratamiento, ya que reduce el riesgo de padecer una exacerbación, aumenta su calidad de vida y disminuye los costes sanitarios^{40,200}, por lo que forma parte indispensable del manejo integral de la enfermedad^{6,200-206}. El principal objetivo de la educación es proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Ello conlleva una mayor adhesión al tratamiento y, en consecuencia, un óptimo control de la enfermedad. A través de la educación, además, se debe potenciar el autocontrol del paciente. El autocontrol es la situación en la que el paciente monitoriza sus síntomas y aplica un autotratamiento siguiendo un plan consensuado con su médico. Un autocontrol apoyado por un profesional sanitario reduce el número de consultas, las exacerbaciones y mejora la calidad de vida sin aumentar los costes^{207,208}.

A

3.4.2 Conocimientos y habilidades

Desde un punto de vista práctico²⁰⁹, la educación debe contemplar dos grandes aspectos: transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades y competencias (tabla 3.5). Respecto a la información que el paciente debe recibir sobre el asma, se deben considerar sus necesidades, sus conocimientos

A

Tabla 3.5. Información y habilidades básicas que debe aprender un paciente con asma

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.

previos, sus creencias²¹⁰, su edad, la gravedad del asma que padece y el grado de implicación necesario en su autocontrol y tratamiento.

A

Estas intervenciones deben contener²¹¹: 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 sanitario²⁰⁷.

A

Las intervenciones sin planes de acción por escrito son menos efectivas^{208,209}. Las acciones solo informativas son inefectivas^{204,212}. En relación a las habilidades a desarrollar, se le adiestrará en la toma de la medicación prescrita, en particular en la técnica de los dispositivos de inhalación que utilice^{108,109,112,113,213}; en el reconocimiento de las agudizaciones y cómo actuar precozmente; y en la evitación de los desencadenantes alérgicos^{214,215}.

B

Intervenciones educativas mínimas, reducidas a lo esencial (*miniplan* de acción, conductas de evitación y revisión de técnica de inhalación) han mostrado eficacia si se administran reiteradamente en las visitas de seguimiento²¹⁶.

C

3.4.3 Plan de acción

El programa educativo debe contemplar la elaboración de planes de acción. Son un 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. 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 puede evaluar tanto por la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos, como a través del registro domiciliario diario del PEF, dependiendo de las preferencias del paciente y/o del médico²¹⁷⁻²¹⁹. Este plan debe constar de dos partes básicas²²⁰⁻²²²: el tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las

B

Tabla 3.6. Plan de acción en asma

A. Estándar

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
- 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*

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 solo 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

B. REDUCIDO (miniplan de acción), basado en parte en Plaza 2015²¹⁶.

ANVERSO

Nombre _____
Fecha _____

Si en las últimas 24 horas su asma ha empeorado, por haber presentado:

- 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

Aumente el tratamiento de la siguiente forma:

- 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.

REVERSO

Los 4 consejos básicos

- 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*...

*Revisar y poner notas para evitar la sobredosificación o tratamiento repetido sin control.

acciones a realizar en caso de deterioro del asma (tabla 3.6). Este se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias.

B

Los planes de acción mejoran la calidad de vida del paciente, pero una revisión sistemática no encontró otros efectos beneficiosos ni perjudiciales en el uso de un plan de acción escrito²²³.

B

3.4.4 Adhesión terapéutica

La adhesión del paciente a su tratamiento es un factor crítico para alcanzar y mantener el control de la enfermedad. Se estima que en el asma no supera el 50 %²²⁴⁻²²⁶. Una baja adhesión se asocia a un aumento de la morbilidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios^{227,228}.

B

Se han descrito tres tipos de paciente con baja adhesión o cumplimiento: 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)^{229,230}.

D

La adhesión al tratamiento se debe valorar en cada visita mediante un método validado razonablemente fiable. Entre estos figura el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), la retirada en farmacia de la medicación o con la combinación de ambos^{231,233}.

B

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.

D

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^{121,123,135,136,234-237}.

B

La falta de adhesión terapéutica al tratamiento de control en asma grave se puede detectar mediante la prueba de supresión de la FE_{NO}²³⁸.

B

3.4.5 Otros aspectos a considerar

Para que la educación sea efectiva, es importante establecer una relación de confianza entre el equipo sanitario y el paciente, de forma que este pueda exponer sus dudas, preocupaciones y miedos. El profesional sanitario deberá utilizar un lenguaje comprensible para los pacientes y/o sus familiares, aclarando aquellos conceptos expuestos que no hayan sido del todo comprendidos, e invitándoles a exponer las dudas y preguntas que hayan podido surgir. Además, deberá establecer con el paciente objetivos comunes, siempre con planes escritos e individualizados.

D

B

La apropiada concordancia entre las opiniones y expectativas del paciente y su médico es uno de los factores relacionados con el control del asma²³⁹.

C

Se debe animar a los pacientes y sus familias a plantear las dudas y cuestiones que surjan sobre la información facilitada o como resultado de las consultas y debe darse un tiempo para resolverlas en la siguiente visita⁶.

Dado que la educación es un proceso continuo y no un evento aislado, cada visita es una oportunidad de revisión, refuerzo y aumento de los conocimientos y habilidades del paciente, por lo que es imprescindible que sea consensuada y consistente entre todo el equipo²⁰⁴.

B

En la tabla 3.7 se describen las tareas educativas para cada visita. El personal de Enfermería y los farmacéuticos, tras su formación previa, deben participar activamente en la administración y gestión de los programas educativos^{125,240-242}.

B

Los programas individuales de alta asistidos por personal de Enfermería adies-trado previenen reingresos por exacerbaciones²⁴³.

A

Las intervenciones educativas realizadas en Atención Primaria reducen las visitas no programadas y el uso inapropiado de medicamentos como los an-tibióticos²⁴⁴.

C

En las intervenciones para potenciar el autocuidado se deben tener en cuenta las diferencias socioculturales del paciente²¹⁰.

A

Tabla 3.7. Tareas educativas a realizar en cada visita			
	Comunicación	Información	Instrucción
Visita inicial	Investigar expectativas. Pactar objetivos Dialogar sobre el cumplimiento	Conceptos básicos sobre el asma y el tratamiento	Técnica de inhalación Automonitorización
Segunda visita	Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos Dialogar sobre el cumplimiento	Reforzar la información de la visita inicial. Informar sobre las medidas de evitación ambiental	Reforzar técnica de inhalación. Cómo evitar desencadenantes. Interpretación de registros Plan de autotratamiento
Revisiones	Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos. Dialogar sobre el cumplimiento terapéutico y sobre las medidas de evitación ambiental	Reforzar toda la información	Revisar y reforzar la técnica de inhalación. Revisar y reforzar la automonitarización y el plan de autotratamiento

Las intervenciones educativas no solo se pueden desarrollar en el entorno clínico. Las intervenciones de autocuidado en las escuelas, o por parte de otros pacientes con asma, proporcionan un mejor control, una reducción de las exacerbaciones y una mejor calidad de vida. Además, pueden influir positivamente en que los adolescentes dejen de fumar^{245,246}.

B

El uso de la Telemedicina mejora la adhesión al tratamiento²⁴⁷ a través de dispositivos de monitorización para el inhalador²⁴⁸ o de alarmas recordatorias²⁴⁹. También mejora los síntomas y disminuye la utilización de la atención médica²⁵⁰. La teleconsulta mejora el control del asma y la calidad de vida²⁵¹ (véase capítulo 9.4.).

B

A

La eficacia del autocontrol del paciente en el asma es muy positiva. Para que las intervenciones sobre el autocontrol del paciente sean efectivas, se debe combinar la participación activa del paciente, con la capacitación y la motivación de los profesionales integrados en un sistema de salud que valore el autocontrol²⁵².

A

Los talleres educativos constituyen una herramienta útil como complemento a la atención individualizada, siendo más interesante su realización próxima a las épocas en las que los pacientes presentan más síntomas²⁵³.

C

El farmacéutico comunitario, por su accesibilidad y frecuentación por el paciente, puede identificar pacientes mal controlados, especialmente los que abusan de los SABA o tienen baja adhesión al tratamiento antiinflamatorio de mantenimiento. Puede ofrecer educación sanitaria mejorando la adhesión, el control del asma y obteniendo mejores resultados clínicos y económicos. En caso necesario, deriva al paciente a la consulta médica^{131,254-258}.

A

Recomendaciones

3.1. Los SABA, administrados con una antelación de unos 10-15 min, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico.	R1
3.2. En el escalón 1 puede emplearse <i>budesónida/formoterol</i> , <i>beclometasona/formoterol</i> o <i>beclometasona/salbutamol</i> a demanda, si bien esta estrategia no está aprobada en ficha técnica y se desconoce su coste-efectividad.	R2
3.3. El tratamiento de elección en el asma persistente leve (escalón 2) es un GCI a dosis bajas utilizado diariamente. Se pueden considerar como tratamiento alternativo los ARLT.	R1
3.4. En el escalón 2 , como alternativa, podría considerarse el uso de GCI a dosis bajas con LABA o SABA (por ejemplo: <i>budesónida/formoterol</i> , <i>beclometasona/formoterol</i> , o <i>beclometasona/salbutamol</i>) a demanda en pacientes con baja adhesión terapéutica en los que fracasó una intervención educativa específica. No obstante, esta estrategia no está aprobada en sus fichas técnicas y se desconoce su coste-efectividad.	R2

3.5. En el asma persistente moderada se recomienda, como tratamiento de elección, la combinación de un GCI a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) con un LABA inhalados.	R1
3.6. En el asma persistente moderada puede considerarse, como alternativa, un GCI a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) asociado a un ARLT.	R1
3.7. La combinación <i>budesónida/formoterol</i> o <i>beclometasona/formoterol</i> puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda (alivio).	R1
3.8. En el asma persistente grave (escalón 5) se recomienda como tratamiento de elección un GCI a dosis altas en combinación con un LABA.	R1
3.9. En pacientes con <i>asma persistente grave (escalón 5 o 6)</i> no controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV ₁ /FVC posbroncodilatador ≤ 70 % la adición de <i>tiotropio</i> o <i>glicopirronio</i> ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.	R2
3.10. Los medicamentos que se pueden utilizar como medicación de alivio (en todos los escalones terapéuticos) son los SABA, las combinaciones budesónida/formoterol o beclometasona/formoterol, y en casos seleccionados los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio).	R1
3.11. La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma.	R1
3.12. Todos los profesionales sanitarios implicados deben involucrarse en la instrucción y control de la terapia inhalada.	R1
3.13. El paciente debe participar en la elección del dispositivo.	R1
3.14. Es recomendable utilizar un solo tipo de inhalador o al menos inhaladores similares.	R2
3.15. Debe adiestrarse a los pacientes en la técnica de inhalación de los dispositivos y supervisarla periódicamente.	R1
3.16. Se recomienda la deshabituación tabáquica en pacientes fumadores con asma.	R1
3.17. En el asma alérgica se recomienda realizar medidas combinadas específicas de control ambiental en función de la sensibilización del paciente .	R2
3.18. En el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 1 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante, y se utilicen extractos bien estandarizados, se recomienda la inmunoterapia con alérgenos.	R1
3.19. La inmunoterapia con alérgenos debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia. Todas las administraciones de la inmunoterapia subcutánea y la primera de la inmunoterapia sublingual, deberían ser realizadas en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción adversa.	R2

3.20. Cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, se debe priorizar el uso de las que tengan la consideración de medicamentos registrados con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas.	R2
3.21. Los pacientes con asma deberían seguir un programa de educación formal de su enfermedad. Las acciones únicamente informativas no se han mostrado eficaces.	R1
3.22. Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un plan de acción por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión.	R1
3.23. 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.	R2
3.24. Las intervenciones para el autocontrol deben combinar la participación activa del paciente, del profesional sanitario y del sistema de salud para que sean efectivas.	R1

Bibliografía

1. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P; on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report 1999. CMAJ. 1999; 161(11 Supl): S1-S12.
2. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 344-50.
3. Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, Pavord ID. 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. 2013; 22: 344-52.
4. Bateman ED, 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: 563-70.
5. Pérez de Llano L, García-Rivero JL, Urrutia I, Martínez-Moragón E, Ramos J, Cebollero P, et al. 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. 2019; 7: 1214-21.e3.
6. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
7. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al.; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med. 2019; 380: 2020-30.
8. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterstrom O, Karjalainen J, Yla-Outinen H, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. Eur Respir J. 2006; 28: 748-55.
9. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. N Engl J Med. 2007; 356: 2040-52.
10. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Disponible en: www.ginasthma.org
11. SIGN-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html Disponible en <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma>
12. Sriprasart T, Waterer G, Garcia G, Rubin A, Andrade MAL, Roguska A, et al. Safety of SABA Monotherapy in Asthma Management: a Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther. 2023 Jan; 40(1): 133-58.
13. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. 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. 2019; 53(6): 1901046.
14. De las Vecillas L, Quirce S. Landscape of short-acting beta-agonists (SABA) overuse in Europe. Clin Exp Allergy. 2023; 53(2): 132-44.

15. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, Kupczyk M, Nuevo J, Plaza V, et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(9): 2297-2309.e10.
16. Montero-Arias F, García JCH, Gallego MP, Antila MA, Schonffeldt P, Mattaruccio WJ, et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma.* 2023; 60(3): 574-587.
17. Cockcroft DW. As-needed inhaled beta2-adrenoceptor agonists in moderate-to-severe asthma: current recommendations. *Treat Respir Med.* 2005; 4: 169-74.
18. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, OhlssonSV, et al; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361(9363): 1071-6.
19. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schatz M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med.* 2004; 98: 898-905.
20. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 226-35.
21. Adams NP, Bestall JC, LassersonTJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003135.
22. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, LassersonTJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD002738.
23. Koh MS, Irving LB. Evidence-based pharmacologic treatment for mild asthma. *Int J ClinPract.* 2007; 61: 1375-9.
24. Reddel HK, BelousovaEG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. *Prim Care Respir J.* 2008; 17: 39-45.
25. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 129-36.
26. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 937-44.
27. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(2): 483-93.
28. Plaza V, Gómez-Outes A, Quirce S, Alobid I, Álvarez C, Blanco M, et al. Discrepancies Between GEMA and GINA in the Classification of Inhaled Corticosteroids. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(7): 472-3.
29. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1865-76.
30. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1877-87.
31. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2005; 118: 649-57.
32. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD002314.
33. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, et al. ALA. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2027-39.
34. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 60-8.
35. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy.* 2006; 61: 737-42.
36. Ni Chroinin M, Greenstone I, LassersonTJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005307.
37. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J RespirCrit Care Med.* 1996; 153: 1481-8.

38. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1405-11.
39. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000; 320: 1368-73.
40. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
41. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005533.
42. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax*. 2005; 60: 730-4.
43. Barnes PJ, Nicolini G, Bizzi A, Spinola M, Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33: 140-4.
44. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 904-12.
45. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65(1): 39-43.
46. Lötvall J, Bateman ED, Bleecker ER, Busse WW, Woodcock A, Follows R, et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenatate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2012; 40: 570-9.
47. Pearlman DS, Greos L, LaForce C, Orevillo CJ, Owen R, Higgins M. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 90-5.
48. Chapman K, van Zyl-Smit R, Maspero J, Kerstjens HAM, Gon Y, Hosoe M, et al. One time a day mometasone/indacaterol fixed-dose combination versus two times a day fluticasone/salmeterol in patients with inadequately controlled asthma: pooled analysis from PALLADIUM and IRIDIUM studies. *BMJ Open Res*. 2021; 8: e000819.
49. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368(9537): 744-53.
50. Rabe KF, Pizzichini E, Ståhlberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest*. 2006; 129: 246-56.
51. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005; 26: 819-28.
52. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007; 101: 2437-46.
53. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 725-36.
54. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD009019.
55. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 23-31.
56. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. 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*. 2018; 319: 1485-96.
57. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 410-8.
58. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust*. 2003; 178: 223-5.
59. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. 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*. 2010;(4):CD005533.

60. Pieters WR, Wilson KK, Smith HC, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma. *Treat Respir Med*. 2005; 4: 129-38.
61. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008; 63: 453-62.
62. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD003137.
63. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003137.
64. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD010347.
65. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al.; Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 18; 390(10109): 2247-55.
66. Van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, et al.; PALLADIUM trial investigators. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(10): 987-99.
67. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. 2011; 12: 38.
68. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210): 1737-49.
69. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1198-207.
70. Russell RE, Attar-Zadeh D, Harper N, Mosgrove F, Rush L, Singh D. Results from a UK consensus about the optimal prescribing of medium strength triple therapy in uncontrolled adult asthma patients in the NHS. *J Family Med Prim Care*. 2024;13:5885-93.
71. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J*. 2021:2004233.
72. Bagnasco D, Ansotegui I, Baiardini I, Benfante A, Bernstein JA, Bikov A, et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2024 Dec 1;87:102333.
73. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005535.
74. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 70: 288-98.
75. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003; 16: 237-40.
76. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2 Pt 1): 578-85.
77. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, Papi A. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000476.
78. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al.; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(10): 1000-12.
79. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020; 170: 106021.

80. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 22; 325(24): 2466-2479.
81. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy*. 2014; 7: 11-21.
82. Yamasaki A, Tomita K, Inui G, Okazaki R, Harada T. Differences in the effectiveness of single, dual, and triple inhaled corticosteroid therapy for reducing future risk of severe asthma exacerbation: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon*. 2024 May 16;10(12):e31186.
83. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. 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*. 2021 Jan; 9(1): 69-84.
84. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68: 322-9.
85. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 657-70.
86. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019 Sep 12. pii: 1901381.
87. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60: 309-16.
88. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2008; 63: 592-6.
89. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2379-86.
90. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;(1): CD003559.
91. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 651-9.
92. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J*. 2014; 44: 239-41.
93. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1198-207.
94. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 549-56.
95. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59872.
96. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1189-97.
97. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016; 38: 2058-2070.e1.
98. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-96.
99. Rabe JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2475-85.
100. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist A, Mo M, Garcia Gil E. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020 Oct 13; 21(1): 266.
101. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skarby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar 29: S2213-2600(21)00537-3.

102. Torrego A, Solá I, Muñoz AM, Roqué I Figuls M, Yepes-Nuñez JJ; Alonso-Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(3):D009910.
103. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002160.
104. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarvå M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1428-34.
105. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1--physical and practical considerations. *Thorax*. 1983; 38: 881-6.
106. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2--Drugs available by the inhaled route. *Thorax*. 1984; 39: 1-7.
107. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011; 377: 1032-45
108. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1308-31.
109. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(Supl.1): 1-14.
110. GEMA Inhaladores. Madrid: Luzán S; 2018. Disponible en www.gemasma.com
111. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler Error Steering Committee. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013; 107: 37-46
112. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL; ADMIT Group. Inhaler devices-from theory to practice. *Respir Med*. 2013; 107: 495-502.
113. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016; 150: 394-406.
114. Plaza V, Giner J, Rodrigo JG, Dolovich M, Sanchis J. Errors in the use of inhalers by health care professionals: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 987-95.
115. Giner J, Roura P, Hernández C, Torrejón M, Peiró M, Fernández MJ, de Santa María EL, Gimeno MA, Macian V, Tarragona E, Plaza V. Knowledge and Attitudes of Nurses in Spain about Inhaled Therapy: Results of a National Survey. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016; 29: 86-93.
116. Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Huber B, Woodward J, Lomax M, et al. Pulmonary deposition of fluticasone propionate/formoterol in healthy volunteers, asthmatics and COPD patients with a novel breath-triggered inhaler. *Respir Med*. 2018; 138: 107-14.
117. Haikarainen J, Selroos O, Löytänä T, Metsärinne S, Happonen A, Ryttilä P. *Pulm Ther*. 2017; 3: 125.
118. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax*. 1993; 48: 233-8.
119. Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med*. 1996; 9: 55-70.
120. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 349-60.
121. Vincken W, Levy ML, Scullion J, Usmani OS, Dekhuijzen PNR, Corrigan CJ. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? *ERJ Open Res [Internet]*. 2018; 4(2). pii: 00065-2018.
122. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration*. 1998; 65: 195-8.
123. Plaza V, Giner J, Calle M, Ryttilä P, Campo C, Ribó P, et al. Impact of patient satisfaction with his or her inhaler on adherence and asthma control. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39: 437-44.
124. Armour C, Bosnic-Anticevich S, Brillant M, Burton D, Emmerton L, Krass I, et al. Pharmacy Asthma Care Program (PACP) improves outcomes for patients in the community. *Thorax*. 2007; 62: 496-592.
125. Armour CL, Reddel HK, Lemay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Feasibility and Effectiveness of an Evidence-Based Asthma Service in Australian Community Pharmacies: A Pragmatic Cluster Randomized Trial. *Journal of Asthma*. 2013; 50: 302-9.
126. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1537-8.
127. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, Kenny P, Martínez-Martínez F, Faus MJ, Benrimoj SI. Effect of a pharmacist intervention on asthma control. A cluster randomised trial. *Respiratory Medicine*. 2013; 107: 1346-55.
128. Giraud V, Allaert F-A, Roche N. Inhaler technique and asthma: Feasability and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med*. 2011; 105: 1815-22.

129. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients: Improvement of inhalation technique. *J Evaluation Clinical Practice*. 2011; 17: 61-70.
130. Mehuys E, van Bortel L, de Bolle L, van Tongelen I, Annemans L, Remon JP, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J*. 2008; 31: 790-9.
131. Wong L-Y, Chua S-S, Husin A-R, Arshad H. A pharmacy management service for adults with asthma: a cluster randomised controlled trial. *Family Practice*. 2017; 34: 564-73.
132. Giner J, Macián V, Hernández C; Grupo EDEN. Multicenter prospective study of respiratory patient education and instruction in the use of inhalers (EDEN study). *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 300-5.
133. Takaku Y, Kurashima K, Ohta C, Ishiguro T, Kagiya N, Yanagisawa T, et al. How many instructions are required to correct inhalation errors in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Respir Med*. 2017; 123: 110-5.
134. Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Effect of novel inhaler technique reminder labels on the retention of inhaler technique skills in asthma: a single-blind randomized controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017; 27: 9.
135. Van del Palen J, Klein JJ, van Hervaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J*. 1999; 14: 1034-7.
136. Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013; 107: 1817-21.
137. Cabrera López C, Urrutia-Landa I, Jiménez-Ruiz CA. Año SEPAR por la calidad del aire. Papel de la SEPAR en favor del control del cambio climático. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 313-4.
138. British Thoracic Society. Environment and Lung Health Position Statement 2020. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/governance-documents-and-policies/position-statements/>
139. Taylor G, Warren S, Dwivedi S, Sommerville M, Mello L, Orevillo C, et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 111: 450-7.
140. Israel S, Kumar A, DeAngelis K, et al. Pulmonary deposition of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in healthy male subjects. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 153: 105472.
141. Wu L, Holsbeke CV, Mack P. Consistent lung delivery of inhaled triple ICS/LAMA/LABA fixed-dose combination using co-suspension delivery technology: an in silico modeling study [poster]. Presented at American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSci 360 Congress; November 3-6, 2019; San Antonio, TX. Poster T1530-13-89.
142. Doty A, Schroeder J, Vang K, Sommerville M, Taylor M, Flynn B, et al. Drug delivery from an innovative LAMA/LABA co-suspension delivery technology fixed-dose combination MDI: evidence of consistency, robustness, and reliability. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19(2): 837-44.
143. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 783-90.
144. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1194-200.
145. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busseton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 109-14.
146. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ. Fluticasone/Salmeterol Combination Confers Benefits in People With Asthma Who Smoke. *Chest*. 2012; 141: 330-8.
147. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, Forsberg B, Rönmark E. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax*. 2011; 66: 20-5.
148. Jiménez CA, Barrueco M, Solano S, Torrecilla M, Domínguez M, Díaz-Maroto JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 35-41.
149. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-8.
150. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1139-45.
151. Sims M, Maxwell R, Gilmore A. Short-term impact of the smokefree legislation in England on emergency hospital admissions for asthma among adults: a population-based study. *Thorax*. 2013; 68: 619-24.

152. Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic nicotine delivery systems and asthma exacerbations among youth with asthma. *Chest*. 2018; 155: 88-93.
153. Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronjy R, Hiemstra PS, Jiménez-Ruiz CA, et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2019; 31: 53(2).
154. Christiani DC. Vaping-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 2019 Sep 6.
155. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19: 846-52.
156. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007; 62: 1111-8.
157. Izquierdo AD, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, Ortega N, et al. Position statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on provocation tests with aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 30(1): 1-13.
158. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1068-80.
159. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92: 420-5.
160. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest*. 2005; 127: 1565-71.
161. Orriols R, Abu K, Alday E, Cruz MJ, Gáldiz JB, Isidro I, et al. Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 457-74.
162. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K, et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 802-8.
163. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140: 565-70.
164. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1648-53.
165. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. 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*. 2003; 349: 225-36.
166. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy*. 2008; 63: 646-59.
167. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bed covers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 150-8.
168. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, Darwin R, Anderson PB, Syed N. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 55-60.
169. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 169-76.
170. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141: 1854-69.
171. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(8):CD001186.
172. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1825-48.
173. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997; 336: 324-31.
174. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897-909.
175. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74: 855-73.
176. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1129-36.
177. Olaguibel JM, Álvarez MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15: 9-16.

178. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008; 63: 1280-91.
179. Lin SY, Erekesima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *JAMA*. 2013; 309: 1278-88.
180. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(16): 1715-25.
181. Durham SR, Walker SM, VargaEM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341: 468-75.
182. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al.; The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007; 62: 943-8.
183. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28: 18-29.
184. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1392-7.
185. Nasser S, Vestenbæk U, Beriot-Mathiot A, Poulsen P. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy*. 2008; 63: 1624-9.
186. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1084-91.
187. Asaria M, Dhimi S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy*. 2018; 73: 269-83.
188. Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misirligil Z. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *J Asthma*. 2004; 41: 279-83.
189. Christy C, Aligné CA, Auinger P, Pulcino T, Weitzman M. Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 734-5.
190. Sheikh A, Alves A, Dhimi S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(1):CD002165.
191. Castro JA, Abarca K, Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020; 145(1): e20191200.
192. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Eng J Med*. 2000; 342: 232-9.
193. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA Jr, Sirivichayakul C, Quiambao BP, et al. Vaccine for Prevention of Mild and Moderate-to-Severe Influenza in Children. *N Eng J Med*. 2013; 369: 2481-91.
194. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, Zemek R, Gravel J, Chalut D, et al. Respiratory viruses and treatment failure in children with asthma exacerbation. *Pediatrics*. 2018; 142(1): e20174105
195. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2082-90.
196. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kajjalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax*. 2010; 65: 698-702.
197. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 184-94.
198. Picazo JJ, González-Romo F, García A, Pérez-Trallero E, Gil P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26: 232-52.
199. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf
200. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 722-8.
201. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics*. 1991; 87: 54-61.
202. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural self-management program for children. *Patient Educ Couns*. 1993; 22: 141-52.

203. Van Der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, Van Herwaarden CLA, Seydel ER. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns*. 2001; 43: 161-9.
204. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood Bauman A, et al. Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
205. Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
206. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014; 69(Suppl 1):1-192.
207. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: A healthcare perspective. *BMC Med*. 2017; 15: 64.
208. Kuhn L, Reeves K, Taylor Y, Tapp H, McWilliams A, Gunter A, et al. 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*. 2015; 28: 382-93.
209. Partridge MR. Patient education. En: O'Byrne P, Thomsen NC, eds. *Manual of asthma management*. WB Saunders; 1995: 378-92.
210. Ahmed S, Steed L, Harris K, Taylor SJC, Pinnock H. Interventions to enhance the adoption of asthma self-management behaviour in the South Asian and African American population: A systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 28: 5.
211. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001005.
212. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD001117.
213. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011; 105: 930-8.
214. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
215. Creer TL. Medication compliance and childhood asthma. En: Krasnegor NA, Epstein L, Johnson SB, YaffeSJ, editors. *Developmental aspects of health compliance behavior*. Hittsdale, NS: Lawrence Associate; 1993. pp. 303-33.
216. Plaza V, Peiró M, Torrejón M, Fletcher M, López-Viña A, Ignacio JM, Quintano JA, Bardagi S, Gich I; PRO-METHEUS Study Group. A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1298-1307.
217. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 12-18.
218. Douglass J, Aroni R, Goeman D, Stewart K, Sawyer S, Thien F, et al. A qualitative study of action plans for asthma. *BMJ*. 2002; 324(7344): 1003.
219. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004; 59: 922-924.
220. Lahdensuo A. Guided self management of asthma-how to do it. *BMJ*. 1999; 319(7212): 759.
221. Côté J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet, LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1415-9.
222. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: An evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004; 59: 94-9.
223. Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, Mulvaney CA, Halcovitch NR, Whiteley G, et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD011859.
224. Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax*. 1995; 50: 1274-9.
225. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010; 47: 162-5.
226. Bingham Y, Sanghani N, Cook J, Hall P, Jamalzadeh A, Moore. Crouch R, et al. Electronic adherence monitoring identifies severe preschool wheezers who are steroid responsive. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55(9): 2254-60.
227. Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med*. 1990; 84: 67-70.

228. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ESC, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med.* 2012; 106: 338-43.
229. Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. *Allergy.* 2002; Supplement 57(74): 48-57.
230. Hyland M. Types of noncompliance. *Eur Respir Rev.* 1998; 8: 255-9.
231. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016; 29: 142-52.
232. De Lano LP, Pallares A, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Corbacho D, Dacal R, et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma.* 2018; 55: 933-938.
233. Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, et al.; the group of investigators of the RE-TAI study. Assessing adherence by combining the Test of Adherence to Inhalers with pharmacy prescription records. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Oct 10:0.
234. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, Liu TL, Mowrer JL, Dulin MF. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. *J Asthma.* 2018; 55: 675-83.
235. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011; 105: 435-41.
236. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010; 510: 1.
237. Osman LM. Patient preferences and inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Resp Care.* 2006; 2: 95-9.
238. Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: 454-64.
239. Urrutia I, Plaza V, Pascual S, Cisneros C, Entrenas LM, Luengo MT, et al. Asthma control and concordance of opinions between patients and pulmonologists. *J Asthma.* 2013; 50: 877-83.
240. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven C, Schechtman KB. Asthma Intervention Program Prevents Readmissions in High Healthcare Users. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1095-9.
241. Borgmeyer A, Gyr PM, Jamerson PA, Henry LD. Evaluation of the role of the pediatric nurse practitioner in an inpatient asthma program. *J Pediatr Health Care.* 2008; 22: 273-81.
242. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD009296.
243. Hall KK, Petsky HL, Chang AB, O'Grady KF. Caseworker-assigned discharge plans to prevent hospital readmission for acute exacerbations in children with chronic respiratory illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11):CD012315.
244. Boulet LP, Boulay MÈ, Gauthier G, Battisti L, Chabot V, Beauchesne MF, et al. Benefits of an asthma education program provided at primary care sites on asthma outcomes. *Respir Med.* 2015; 109: 991-1000.
245. Kew KM, Carr R, Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD012331.
246. Harris K, Kneale D, Lasserson TJ, McDonald VM, Grigg J, Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(1):CD011651.
247. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 317-23.
248. Chan AHY, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 335-49.e5.
249. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, Daw WJ, King DA, Smith LJ, et al. STAAR: A randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax.* 2017; 72: 347-54.
250. Halterman J, Fagnano M, Tajon R, Tremblay P, Wang H, Butz A, et al. Effect of the School-Based Telemedicine Enhanced Asthma Management (SB-TEAM) Program on Asthma Morbidity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics.* 2018; 172(3): e174938-e174938.
251. Chongmelaxme B, Lee S, Dhippayom T, Saokaew S, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 199-216.e11.

252. Pinnock H, Epiphaniou E, Pearce G, Parke H, Greenhalgh T, Sheikh A, et al. Implementing supported self-management for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. *BMC Med.* 2015; 13: 127.
253. Cano Fuentes G, Dastis C, Morales I, Manzanares ML, Fernández A, Martín L. Ensayo clínico aleatorio para evaluar la eficacia de una intervención educativa desarrollada en atención primaria sobre asmáticos adultos. *Atencion Primaria.* 2014; 46: 117-39.
254. Dokbua S, Dilokthornsakul P, Chaikunapruk N, Saini B, Krass I, Dhippayom T. Effects of an Asthma Self-Management Support Service Provided by Community Pharmacists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018; 24: 1184-96.
255. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Krska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Services Research* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Sep 2]; 17(1). Disponible en: <http://bmchealthservres.biomed-central.com/articles/10.1186/s12913-017-2245-9>
256. LeMay KS, Armour CL, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Primary Care Respiratory Journal.* 2014; 23: 79-84.
257. Van Boven JF, Hiddink EG, Stuurman-Bieze AG, Schuilting-Veninga CC, Postma MJ, Vegter S. The pharmacists' potential to provide targets for interventions to optimize pharmacotherapy in patients with asthma. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35: 1075-82.
258. Serhal S, Krass I, Emmerton L, Bereznicki B, Bereznicki L, Bosnic-Anticevich S, et al. ot L, Armour C. Patient uptake and outcomes following pharmacist-initiated referrals to general practitioners for asthma review. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2022 Nov 17; 32(1): 53.



4.

Evaluación y tratamiento de la crisis de asma

4.1 Introducción y factores de riesgo vital

- **Concepto:** se entiende por crisis de asma aquel episodio de deterioro de la situación clínica basal de un paciente que implica la necesidad de administrar tratamiento específico. **C**
- **Denominaciones:** además de crisis, puede recibir otras denominaciones tales como agudización, exacerbación, o ataque de asma. **C**
- **Identificación:** pueden identificarse clínicamente por aumento de los síntomas, de la necesidad de medicación de alivio o por deterioro de la función pulmonar, con respecto a la variación diaria habitual de un paciente determinado¹. **C**
- **Instauración:** en función de la rapidez de instauración de las crisis, se pueden clasificar en dos tipos: las de instauración rápida, en menos de 3 horas, y las de instauración lenta (habitualmente en días o semanas). Su identificación es importante por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes^{2,3}. **C**

Las crisis de *instauración rápida* se producen por un mecanismo de broncoconstricción; conllevan mayor gravedad inicial y riesgo vital que las de instauración lenta, aunque la respuesta terapéutica suele ser más rápida y favorable. Pueden ser desencadenadas por alérgenos inhalados, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o β -bloqueantes), alimentos (por alergia alimentaria, especialmente la leche y el huevo en la infancia y panalérgenos relacionados con proteínas transportadoras de lípidos en frutos secos, frutas y vegetales; o por aditivos y conservantes) o estrés emocional.

Las de *instauración lenta*, que representan más del 80 % de las crisis que acuden a Urgencias, se producen fundamentalmente por un mecanismo inflamatorio, por lo que la respuesta terapéutica es más lenta. Frecuentemente, se deben a infecciones respiratorias de las vías respiratorias superiores o a un mal control de la enfermedad.

- **Gravedad:** la intensidad de las crisis es variable, pudiendo oscilar entre las muy leves, con síntomas a veces indetectables por el paciente, y las muy graves, con compromiso vital inminente.
- **Riesgo vital:** se han descrito una serie de factores que aumentan la probabilidad de padecer una crisis vital. Están relacionados con características de la crisis actual y de las pasadas, con el adecuado control de la enfermedad crónica y con la presencia de una comorbilidad específica (tabla 4.1)⁴⁻⁶.

C

Tabla 4.1. Factores de riesgo de padecer crisis vital de asma

A. Relacionados con las crisis de asma:

1. Crisis actual de instauración rápida.
2. Crisis pasadas que motivaron consultas o ingresos.
 - a) Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo.
 - b) Hospitalizaciones frecuentes en el año previo.
 - c) Episodios previos de ingreso en UCI, de intubación o de ventilación mecánica.

B. Relacionados con la enfermedad asmática crónica y su adecuado control:

1. Ausencia de control periódico.
2. Abuso de agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

C. Comorbilidad cardiovascular

D. Condiciones psicológicas, psiquiátricas y sociales que dificulten la adhesión al tratamiento: alexitimia, actitudes de negación, ansiedad, depresión, psicosis.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

4.2 Evaluación de la gravedad

La evaluación de la gravedad de la crisis determina su tratamiento (fig. 4.1)⁷. Esta se realiza en dos etapas:

D

- *Evaluación inicial o estática (pretratamiento):* su objetivo es identificar síntomas y signos, así como la medición objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo, de acuerdo con el valor del FEV₁ o del flujo espiratorio máximo (PEF), y la afectación del intercambio gaseoso, a fin de establecer el nivel de la gravedad de la agudización (tabla 4.2).
- *Evaluación dinámica (postratamiento):* su objetivo es medir el cambio obtenido en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

D

D

La evaluación debe ir dirigida a determinar los parámetros descritos en la tabla 4.2. La presencia de signos de crisis vital obliga a considerar la posibilidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

C

Tabla 4.2. Evaluación de la gravedad de la crisis de asma

	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis grave	Crisis vital
Disnea	Leve	Moderada	Intensa	Respiración agónica, parada respiratoria
Habla	Párrafos	Frases	Palabras	Ausente
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	> 20	> 25	Bradipnea, apnea
Frecuencia cardíaca (x')	< 100	> 100	> 120	Bradicardia, parada cardíaca
Presión arterial	Normal	Normal	Normal	Hipotensión
Uso musculatura accesoria	Ausente	Presente	Muy evidente	Movimiento paradójico toracoabdominal, o ausente
Sibilancias	Presentes	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de consciencia	Normal	Normal	Normal	Disminuido o coma
FEV₁ o PEF (valores referencia)	> 70 %	< 70 %	< 50 %	No procede
SaO₂	> 95 %	< 95 %	< 90 %	< 90 %
PaO₂ mm Hg	Normal	< 80 (hipoxemia)	< 60 (insuficiencia respiratoria parcial)	< 60
PaCO₂	Normal	< 40	< 40	> 45 (insuficiencia respiratoria hipercápnica)

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO₂: Saturación de oxihemoglobina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

Los signos y síntomas que no implican crisis vital tienen una utilidad escasa, debido a una pobre correlación con el grado de obstrucción y a la gran variabilidad en su interpretación^{8,9}.

C

La valoración objetiva de la obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV₁) o medidor de PEF es fundamental para determinar la gravedad inicial y evaluar la respuesta al tratamiento. Es preferible usar el valor porcentual del mejor valor personal previo del paciente de los últimos dos años, si es conocido. De no ser así, se puede utilizar el valor porcentual con relación al predicho. En función de los valores obtenidos se considera: crisis leve, si el FEV₁ o PEF son iguales o superiores al 70 %; moderada, si se encuentran entre el 70 y el 50 %; y grave, si son inferiores al 50 %. La crisis vital suele asociarse con valores inferiores al 33 %. La respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo es el principal factor pronóstico en la valoración de la crisis⁹⁻¹².

C

La medición de la saturación del oxígeno mediante pulsioximetría es complementaria y fácil de obtener en todos los pacientes. Un valor inferior al 90-92 %, con el uso o no de oxígeno suplementario, puede asociarse a hipercapnia y crisis vital, por lo que, en estos casos, está indicada la gasometría arterial¹³.

D

La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax o el electrocardiograma, está indicada en casos de fiebre o sospecha de infección (neumonía), dolor o disnea intensa que sugieran neumotórax o neumomediastino, cuando la respuesta terapéutica, medida mediante parámetros objetivos, no sea la adecuada y ante crisis vital de asma¹⁴⁻¹⁶.

D

4.3 Tratamiento

El objetivo inmediato del tratamiento de la crisis es salvaguardar la vida del paciente, revirtiendo, lo antes posible, la obstrucción al flujo aéreo y los síntomas, y en caso de estar presente, la hipoxemia. Posteriormente, se debe revisar o instaurar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. La tabla 4.3 muestra el tratamiento farmacológico a emplear a las dosis habitualmente recomendadas. La figura 4.1 muestra el tratamiento en función de la gravedad.

4.3.1 Crisis leve

En la práctica, es difícil diferenciar las crisis leves de una pérdida de control transitoria, ya que los cambios estarán próximos al rango de variación normal del paciente¹.

D

Las crisis más leves pueden tratarse en casa por el propio paciente y en centros de Atención Primaria, siempre que se asegure una correcta valoración clínica y funcional respiratoria y de la respuesta al tratamiento en las primeras 2 horas.

C

Los pacientes que disponen por escrito de planes de acción para actuar ante la pérdida de control, con registros domiciliarios de PEF, utilizan una estrategia excelente en el manejo de crisis leves, ya que la pueden aplicar precozmente¹⁷. Para ello, tienen que estar entrenados para la identificación de los indicadores precoces de una crisis y actuar de forma inmediata según el Plan de Acción que tengan señalado, que debe incluir las medidas a tomar, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

La pauta de tratamiento que se debe seguir no depende del lugar en donde se atiende al paciente. Debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA), tales como *salbutamol* o *terbutalina*, y los glucocorticoides inhalados (GCI) u orales. No es necesario añadir *bromuro de ipratropio* en las crisis leves, ni deben prescribirse antibióticos de forma rutinaria.

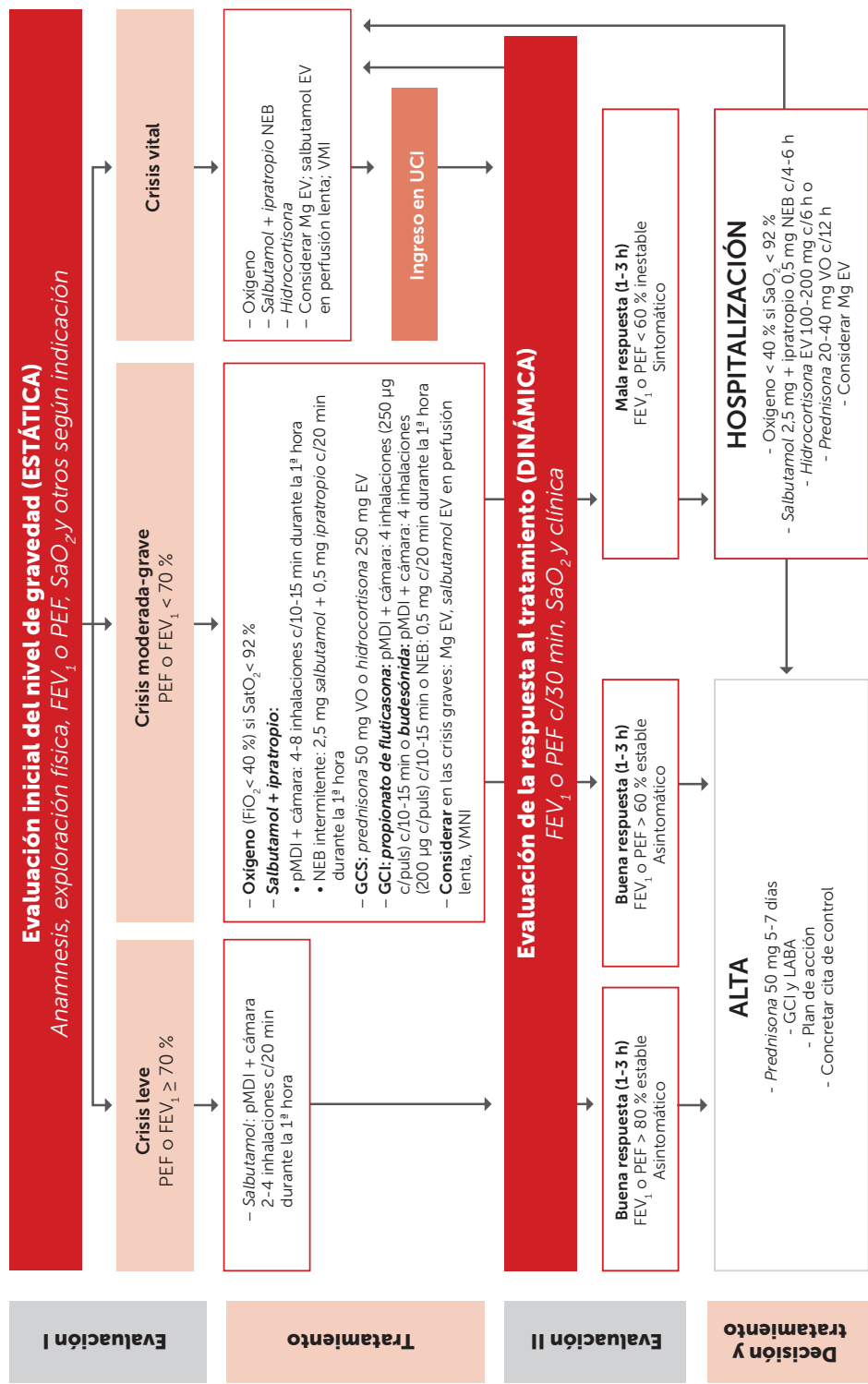


FIGURA 4.1. Manejo terapéutico de la crisis de asma del adulto.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina; pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; min: minuto; Mg: magnesio; mg: miligramo; µg: microgramo; c/: cada; LABA: agonista β₂ adrenérgico de acción larga; GCS: glucocorticoides sistémicos

Tabla 4.3. Fármacos y dosis comúnmente empleados en el tratamiento de las crisis de asma

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Primera elección		
Agonistas β_2 adrenérgicos	<i>Salbutamol</i>	pMDI + cámara: 200-800 μg (2-8 inhalaciones de 100 μg /puls) c/10-15 min durante la 1ª hora NEB intermitente: 2,5-5 mg c/20 min durante la 1ª hora NEB continua: 10-15 mg/hora
Anticolinérgicos	<i>Bromuro de ipratropio</i>	pMDI + cámara: 80-160 μg (4-8 inhalaciones de 20 μg /puls) cada 10-15 min NEB intermitente: 0,5 mg c/20 min
Glucocorticoides sistémicos	<i>Prednisona</i>	VO al alta: 50 mg c/24 horas (5-7 días) VO ingreso: 20-40 mg c/12 horas
	<i>Hidrocortisona</i>	EV: 100-200 mg c/6 horas
	<i>Metilprednisolona</i>	20-40 mg c/8-12 horas
Glucocorticoides inhalados	<i>Propionato de fluticasona</i>	pMDI + cámara: 500 μg (2 inhalaciones de 250 μg /puls) c/ 10-15 min
	<i>Budesónida</i>	pMDI + cámara: 800 μg (4 inhalaciones de 200 μg c/puls) c/10-15 min NEB: 0,5 mg c/ 20 min durante la 1.ª hora
Sulfato de magnesio EV		EV: 2 g a pasar en 20 min (una sola vez)
Alternativa ante fracaso de los previos		
Agonistas β_2 adrenérgicos EV	<i>Salbutamol</i>	EV: 200 μg en 30 min seguido por 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Sulfato de magnesio inhalado		NEB: 145-384 mg en solución isotónica

pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa.

Los **SABA inhalados** son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la crisis asmática. Se emplea *salbutamol* a una dosis de 200 a 400 μg (de 2 a 4 inhalaciones) con cámara de inhalación^{18,19}.

A

Se puede continuar con *salbutamol* a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis.

Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, PEF superior al 80 % del teórico o del mejor valor personal del paciente) y esta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos.

La falta de respuesta obliga a una derivación a un Servicio de Urgencias Hospitalario.

El uso de **glucocorticoides sistémicos** acelera la resolución de las crisis y previene las recaídas²⁰. Excepto en las crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible^{21,22}, especialmente si:

A

- No se consigue una reversión de la obstrucción pulmonar con los SABA inhalados.
- El paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales.
- El paciente ha tratado ya sin éxito su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas.
- Existen antecedentes de crisis previas que requirieron glucocorticoides orales.

A

La dosis diaria de prednisona es de 0,5 a 1 mg/kg del peso ideal (o su equivalente de otros esteroides), máximo 50 mg, manteniendo la misma dosis entre 5 a 7 días, suspendiéndola sin necesidad de reducción progresiva con el fin de conseguir una mejoría más rápida y evitar las recaídas precoces^{22,23}.

A

La administración de glucocorticoides, tanto por vía oral, como intramuscular o intravenosa, proporciona similares resultados biológicos, siendo la vía oral menos invasiva y más económica^{22,24-26}.

B

Si durante las primeras dosis del tratamiento la respuesta al broncodilatador inhalado es satisfactoria, no es necesaria la derivación hospitalaria. Hay que instruir al paciente sobre la correcta adhesión al tratamiento prescrito, revisar su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionarle una mínima educación en asma^{27,28}.

D

4.3.2 Crisis moderada y grave

Es necesaria la administración de oxígeno sin demora, con el objetivo de alcanzar una saturación superior al 90 % (o mayor del 95 % en las embarazadas o en los pacientes con patología cardíaca concomitante)²⁹.

A

En las crisis graves con mayor obstrucción y riesgo de hipercapnia, es preferible el uso de oxígeno con una FiO₂ controlada para alcanzar saturaciones en torno a 93-95 %, que el uso de oxigenoterapia de alto flujo con la que se puedan alcanzar saturaciones en torno al 100 %^{29,30}.

B

Se puede considerar el uso de capnografía en los pacientes con crisis graves para valorar la tendencia a la hipercapnia³¹.

D

Los **agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)** constituyen el tratamiento broncodilatador de primera línea. Tanto las dosis como los intervalos de administración deberán individualizarse en función del sistema de administración elegido y de la respuesta terapéutica.

A

GEMA5.5

Hay evidencia de que el sistema más costo-efectivo es la utilización de cartucho presurizado con cámara de inhalación³²; sin embargo, este es menor en los pacientes con crisis muy graves.

A

La administración del SABA, bien a través de nebulizador o bien mediante pMDI con cámara, presenta una eficacia clínica similar, en términos de función pulmonar, tiempo de permanencia en el Servicio de Urgencias y riesgo de hospitalización. No obstante, la dosis empleada mediante pMDI es menor³²⁻³⁶.

A

Respecto a la terapia nebulizada, existe controversia respecto a si se debe utilizar de forma continua o intermitente^{37,38}. Una aproximación práctica consistiría en realizar una nebulización continua al inicio hasta estabilizar al paciente, seguida de terapia intermitente.

D

No se dispone de evidencia que apoye el uso de una vía distinta a la inhalatoria para la administración de la medicación broncodilatadora³⁹, debiendo reservarse la vía intravenosa, en perfusión continua muy lenta, cuando no haya respuesta a la administración por vía inhalatoria en pacientes bajo ventilación mecánica y monitorizados en una UCI.

A

Tampoco se han identificado efectos beneficiosos al añadir medicación intravenosa a la terapia inhalada³⁹.

B

El uso de *adrenalina* parenteral no está indicado en el tratamiento de la agudización, salvo en la anafilaxia. En tal caso, la vía de elección es la intramuscular, debido a que se obtienen unas concentraciones plasmáticas mayores y más rápidas que por la vía subcutánea, así como un mayor margen de seguridad⁴⁰⁻⁴².

B

En aerosol es preciso utilizar dosis superiores a 2 mg, equivalentes a 5 mg de *salbutamol*, ya que las dosis inferiores resultan ineficaces⁴³.

B

La *adrenalina* por vía intravenosa únicamente estaría indicada en el caso de paro cardíaco o en pacientes hipotensos que no respondan a la reposición de volumen intravenoso y múltiples dosis de *adrenalina* intramuscular^{44,45}.

D

La utilización de *bromuro de ipratropio*, de forma simultánea a un SABA en la fase inicial de las crisis moderadas o graves se asocia a un incremento mayor de la función pulmonar (estimada por FEV₁ o PEF) y a un descenso de los ingresos hospitalarios, en comparación con el empleo de solo SABA^{46,47}.

A

Los **glucocorticoides sistémicos** aceleran la resolución de la crisis y evitan las recidivas^{22,46,48}. Deben prescribirse de forma precoz, en la primera hora del tratamiento en Urgencias, ya que su efecto comienza tras 4-6 horas después de la administración. Están especialmente indicados si no se observa mejoría tras la primera dosis de SABA, si el paciente ya estaba tomándolos, o si ha padecido crisis anteriores en las que los hubiera requerido.

A

La vía de administración de elección de los glucocorticoides es la oral, al ser tan efectiva⁴⁹, menos invasiva y más económica que la intravenosa^{24,25}. La vía intravenosa se reserva para cuando el paciente tenga una disnea tan intensa que le impida la deglución, presente vómitos o se encuentre sometido a ventilación mecánica.

La dosis diaria es de 50 mg de prednisona en forma de dosis única matutina²¹ durante 5-7 días, sin ser precisa una retirada gradual^{50,51}.

B

El uso precoz, a dosis altas, de **GCI**, durante la primera hora de asistencia, reduce las necesidades de ingreso hospitalario de forma similar a la vía sistémica⁴⁸.

A

La utilización de GCI junto a glucocorticoides sistémicos proporciona una reducción aún mayor del número de ingresos⁴⁸.

B

Las teofilinas no deben emplearse en las crisis por la menor eficacia comparada con *salbutamol* y su menor seguridad⁵².

La administración de **sulfato de magnesio** de forma rutinaria no está indicada, aunque en pacientes seleccionados, con obstrucción grave (FEV₁ 25-30 % del teórico) o hipoxemia persistente, una dosis única de 2 g en perfusión reduce la necesidad de hospitalización⁵³⁻⁵⁵.

A

Una revisión sistemática de pacientes con agudizaciones graves tratados con *sulfato de magnesio* intravenoso tan solo mostró discreta mejoría de la función pulmonar⁵⁶.

A

No obstante, otra revisión más reciente concluyó que, el *sulfato de magnesio* inhalado en las agudizaciones graves, agregado al SABA o al SABA más *bromuro de ipratropio*, tiene un beneficio en las crisis, reduciendo los ingresos hospitalarios además de una mejoría discreta de la función pulmonar⁵⁷.

B

El **heliox**, mezcla de helio y oxígeno, en una proporción de 80/20 70/30, no tiene un lugar en el tratamiento rutinario de la crisis de asma, debido a la ausencia de datos concluyentes sobre su eficacia. No obstante, podría considerarse en pacientes que no respondan al tratamiento habitual^{58,59}, particularmente para nebulizar SABA⁶⁰.

B

En cuanto al uso de **anticuerpos monoclonales**, la evidencia disponible sigue siendo limitada, salvo por algunas comunicaciones aisladas que reportan su utilización puntual. No obstante, un estudio que incluyó a 158 pacientes con exacerbaciones eosinofílicas de asma o EPOC, aleatorizados a recibir benralizumab, prednisolona o ambos tratamientos, mostró una menor tasa de fracaso terapéutico a los 90 días en el conjunto de pacientes tratado con benralizumab (con o sin prednisolona) en comparación con el grupo de solo prednisolona, 47 (45%) frente a 39 (74%) pacientes, respectivamente (OR: 0,26 [IC 95%: 0,13-0,56]; p = 0,0005)⁶¹. Por el momento,

A

ningún biológico dispone de indicación aprobada en exacerbaciones asmáticas o de EPOC.

A

Respecto a los antagonistas de los leucotrienos, tanto por vía oral como intravenosa, no existen datos que respalden su uso. No existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya clara clínica de infección respiratoria.

4.3.3 Fracaso del tratamiento

La ventilación mecánica no invasiva puede ser una opción en la crisis grave resistente al tratamiento. Permite mejorar la frecuencia respiratoria, la disnea y, sobre todo, la obstrucción, bien por efecto directo de la presión positiva o indirectamente al contribuir a una mejor distribución de los aerosoles⁶². Se debe hacer una vigilancia estrecha para no demorar la ventilación mecánica invasiva en los pacientes con compromiso vital inminente.

C

4.4 Criterios de hospitalización

La tasa de ingresos en los pacientes que acuden a Urgencias se sitúa en torno al 20 %⁶³, aunque se ha observado una gran variabilidad en los distintos países^{64,65}. Es conocido que la adhesión a las guías se asocia a un riesgo más bajo de hospitalización⁶⁴. Una revisión sistemática⁶³ identificó al grado de afectación funcional como el factor de riesgo más importante.

B

La decisión de ingreso debe realizarse en las tres primeras horas de inicio del tratamiento de la crisis, ya que los periodos de monitorización superiores rara vez modifican la toma de decisiones⁶⁶.

C

No obstante, la evaluación del estado clínico y de la función pulmonar, realizada en la primera hora de evolución en Urgencias, ya permite predecir la necesidad de hospitalización^{67,68}.

B

En la tabla 4.4. se recogen los criterios de ingreso hospitalario o en UCI.

D

4.5 Criterios de alta hospitalaria

No se dispone de parámetros funcionales que permitan dar de alta a un paciente con total seguridad, por lo que la decisión suele ser el resultado de la observación clínica del médico acerca del estado del paciente y de la saturación de oxígeno⁷².

D

El paciente puede ser dado de alta cuando mantiene un tratamiento que puede realizar en su domicilio, tiene síntomas escasos y ha reducido la necesidad de medicación de rescate⁷¹.

B

Tabla 4.4. Criterios de ingreso hospitalario e ingreso en UCI (modificada de Piñera-Salmerón)⁶⁹

Criterios de ingreso hospitalario	Criterios de ingreso en la UCI
Permanecen sintomáticos después de tratamiento	Parada respiratoria
Precisan O ₂ para mantener SatO ₂ > 92 %	Disminución del nivel de conciencia
<ul style="list-style-type: none">- PEF o FEV₁ < 50-60 % tras tratamiento⁷⁰.- PEF o FEV₁ = 50-70 % a su llegada. Aconsejable periodo de observación mínimo 12 horas.- No existe ningún parámetro funcional que defina cuándo un paciente debe ser dado de alta, aunque PEF < 75 % y variabilidad superior al 25 % se asocian con una mayor tasa de reingresos⁷¹	Deterioro funcional progresivo a pesar del tratamiento
Existencia de CV previo con antecedente de intubación y ventilación, hospitalización o visita en Urgencias por asma reciente	SatO ₂ < 90 % a pesar de O ₂ suplementario PaCO ₂ > 45 mm Hg = signo de alarma de agotamiento muscular
Fracaso de tratamiento con glucocorticoides orales ambulatorio	Hipercapnia, necesidad de soporte ventilatorio o neumotórax
Imposibilidad para garantizar los cuidados necesarios en el domicilio	
Comorbilidades respiratorias (neumonía, neumotórax, neumomediastino) o no respiratorias	

UCI: Unidad Cuidados Intensivos; SatO₂, saturación de oxígeno; PEF, flujo espiratorio máximo; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CV compromiso vital; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono.

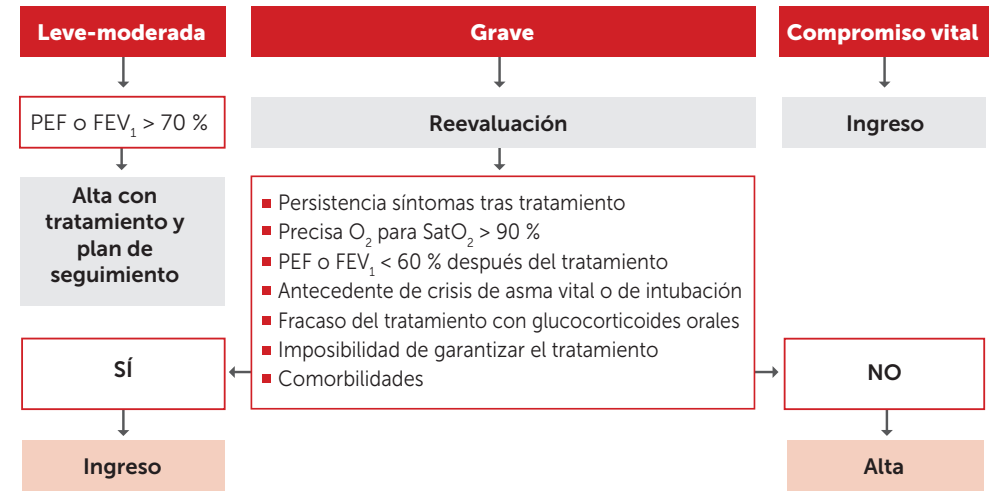


FIGURA 4.2. Algoritmo sobre el destino de los pacientes en función de la gravedad de las crisis de asma.

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

No obstante, es altamente recomendable disponer de una prueba objetiva de función pulmonar, como una espirometría, o una determinación de PEF.

D

Valores de FEV₁ o PEF > 70 % y con mínima sintomatología pueden ser criterios de alta⁷³. Si los valores de FEV₁ o PEF están entre el 50 % y 70 % hay que considerar posibles factores de riesgo (tabla 4.4).

D

Antes del alta debería realizarse un plan educativo mínimo que incluya comprobación de la técnica de inhalación y administración de un Plan de Acción por escrito (ver capítulo 3.4.3). Así mismo, se concertará una visita con su médico habitual antes de cinco días²⁸. En la figura 4.2 se propone un algoritmo sobre el ingreso hospitalario o el alta de los pacientes.

D

4.6 Derivación y control tras alta

La atención de los pacientes que han sufrido una crisis no finaliza en el momento del alta, todos deben ser valorados posteriormente tras el episodio.

D

Tras el alta, todos los pacientes deberían ser valorados por su médico de familia antes de 5 días²⁸; así como aquellos que hubieran padecido una agudización grave, por el neumólogo o alergólogo antes de un mes⁷². En la tabla 4.5 se establecen los criterios de derivación al siguiente nivel asistencial.

D

Tabla 4.5. Criterios que indican la evaluación especializada en el plazo de un mes de los pacientes tras un episodio de crisis de asma⁷².

- Crisis grave o vital.
- Crisis reiteradas que precisan atención en el Servicio de Urgencias^{13,16}.
- Crisis que precisan hospitalización^{16,74}, Asma grave no controlada. Sobre todo en el caso de corticodependencia, aspergilosis broncopulmonar alérgica, vasculitis.
- Gestación⁷⁵.
- Crisis desencadenada por AINE, aeroalérgenos, alérgenos alimentarios o que cursan con anafilaxia.
- Comorbilidades asociadas conocidas.
- Sospecha clínica de disfunción de cuerdas vocales, poliposis nasal, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, síndrome de solapamiento asma/ EPOC.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Recomendaciones

4.1. La evaluación inicial del paciente con crisis de asma debe incluir el análisis del riesgo vital, del nivel de gravedad y del grado de obstrucción al flujo aéreo.

R2

4.2. Dependiendo de los signos y grado de obstrucción al flujo aéreo, se debe clasificar al paciente con crisis de asma en uno de sus cuatro niveles de gravedad: leve, moderada, grave y vital.	R2
4.3. El nivel de obstrucción del flujo aéreo se establecerá de forma objetiva mediante espirometría (FEV ₁) o medición del flujo espiratorio máximo (PEF).	R2
4.4. En los pacientes con crisis de asma se recomienda considerar la respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo y de los signos de gravedad, a fin de determinar la conducta a seguir.	R2
4.5. En las crisis de asma leves se recomienda el tratamiento SABA.	R1
4.6. En las crisis moderadas o graves se recomienda administrar precozmente glucocorticoides sistémicos y oxígeno a la mínima concentración que permita una SaO ₂ > 90 %.	R1
4.7. La decisión de ingreso debe realizarse en las tres primeras horas del inicio del tratamiento de la crisis porque más allá de este período no se suele incrementar de manera significativa el nivel de broncodilatación ya conseguido.	R2
4.8. Se considera que pueden ser dados de alta aquellos pacientes con un FEV ₁ o PEF > 70 % (del estimado o del mejor valor personal) y con mínimos síntomas.	R2
4.9. Antes del alta hospitalaria es conveniente una intervención educativa mínima que incluya la comprobación de la técnica de inhalación y la administración de un plan de acción por escrito.	R2
4.10. Se recomienda que, tras una crisis, el paciente sea valorado por su médico de familia antes de 5 días y, si lo precisare, por el especialista antes de un mes.	R2

Bibliografía

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 59-99.
2. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy. Acad Emerg Med. 1998; 5: 695-701.
3. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002; 19: 846-52.
4. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1804-9.
5. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. Chest. 2002; 121: 1407-13.
6. Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagi S, et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. Eur Respir J. 2006; 28: 296-302.
7. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagi S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática. Arch Bronconeumol. 2010; 46: s2-s20.

8. McFadden ER, Kisser R, De Groot WJ. Acute bronchial Asthma: relations between clinical and physiological manifestations. *N Engl J Med.* 1973; 288: 221-5.
9. Arnold DH, Gebretsadik T, Minton PA, Higgins S, Hartert TV. Clinical measures associated with FEV₁ in persons with asthma requiring hospital admission. *Am J Emerg Med.* 2007; 25(4): 425-9.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2019. Disponible en: www.sign.ac.uk
11. Neville E, Gribbin H, Harrison BD. Acute severe asthma. *Respir Med* 1991; 85(6): 463-74.
12. Brenner B, Kohn MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am J Emerg Med.* 1998; 16(1): 69-75.
13. Carruthers D, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax.* 1995; 50(2): 186-8.
14. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest.* 1991; 100: 14-6.
15. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care.* 1998; 14: 181-4.
16. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in adults. A review. *Chest.* 2004; 125: 1081-02.
17. Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J.* 2013; 41: 53-9.
18. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 41-7.
19. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;(2):CD000052.
20. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001;(1):CD002178.
21. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001740.
22. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(3):CD000195.
23. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment exacerbation; a randomized study. *Intern Med.* 2000; 39: 794-7.
24. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet.* 1986; 1(8474): 181-4.
25. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA.* 1988; 260: 527-9.
26. Lahn M, Bijur P, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intramuscular vs oral methylprednisolone in the treatment of asthma exacerbations following discharge from an emergency department. *Chest.* 2004; 126(2): 362-8.
27. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie zL, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax.* 2002; 57: 869-74.
28. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(3):CD003000.
29. Rodrigo GJ, Rodriguez-Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28 % and 100 % oxygen in PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute Asthma. A randomized trial. *Chest.* 2003; 124: 1312-7.
30. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2011; 66: 937.
31. Corbo J, Bijur P, Lahn M, Gallagher EJ. Concordance between capnography and arterial blood gas measurements of carbon dioxide in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 2005; 46(4): 323-7.
32. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(9):CD000052.
33. Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, Gelb AM, Lipavsky A, Sheppard D. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest.* 1988; 93: 476.
34. Salzman GA, Steele MT, Pribble JP, Elenbaas RM, Pyszczyński DR. Aerosolized metaproterenol in the treatment of asthmatics with severe airflow obstruction. Comparison of two delivery methods. *Chest.* 1989; 95: 1017-20.

4. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE ASMA

35. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest*. 1993; 103: 665.
36. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121: 1036.
37. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2002; 122: 160-5.
38. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(4):CD001115.
39. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo Jr CA, Rowe BH. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(12):CD010179.
40. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 871-3.
41. Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 33-7.
42. Brown SGA. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27: 165-75.
43. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med*. 2006b; 24: 217-22.
44. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*. 2010; 81: 1400-33.
45. Vanden Hoek T, Morrison L, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas E, et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circ J Am Hear Assoc*. 2010; 122: S829-61.
46. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;(1):CD001740.
47. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-6.
48. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD002308.
49. Nowak R, Emerman CH, Hanrahanc JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med*. 2006; 24: 259-67.
50. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 2201-3.
51. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of "abruptly stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med*. 1995; 89: 101-4.
52. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(12):CD002742.
53. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;(1):CD001490.
54. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med*. 2000; 172(2): 96.
55. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23: 432-7.
56. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 28;(5):CD010909.
57. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11:CD003898.
58. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(4):CD002884.

59. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007; 62: 34-42.
60. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven b2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112(1): 29-34.
61. Ramakrishnan S, Russell REK, Mahmood HR, Krassowska K, Melhorn J, Mwasuku C, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2025 Jan;13(1):59-68.
62. Pallin M, Naughton MT. Noninvasive ventilation in acute asthma. *J Crit Care*. 2014; 29: 586-93.
63. Arrotta N, Hill J, Villa-Roel C, Dennett E, Harries M, Rowe BH. Factors associated with hospital admission in adult patients with asthma exacerbations: A systematic review. *J Asthma*. 2019; 56(1): 34-41.
64. Hasegawa K, Sullivan AF, Tsugawa Y, Turner SJ, Massaro S, Clark S, et al. Comparison of US emergency department acute asthma care quality: 1997-2001 and 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(1): 73-80.
65. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stenstrom R, Mackey D, Stiell IG, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J*. 2010; 17 1: 25-30.
66. Rodrigo G, Rodrigo C. Early prediction of poor response in acute asthma patients in the emergency department. *Chest*. 1998; 114(4): 1016-21.
67. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, Linden C, Manno MM. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med*. 2003; 18: 275-85.
68. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma?. *Respir Med*. 2004; 98: 777-81.
69. Piñera-Salmerón P, Álvarez-Gutiérrez FJ, Domínguez-Ortega J, Álvarez C, Blanco-Aparicio M, Dávila I, et al. Recomendaciones de derivación del paciente adulto con crisis de asma desde el servicio de Urgencias. *Emergencias*. 2020 (in press)
70. Rodrigo GJ, Plaza V, Forns SB, Castro-Rodriguez JA, de Diego A, Cortes SL, et al. [ALERTA 2 guidelines. Latin America and Spain: recommendations for the prevention and treatment of asthmatic exacerbations. Spanish Pulmonology and Thoracic Surgery Society (SEPAR). Asthma Department of the Latinamerican Thoracic Association (ALAT)]. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(Suppl 7): 2-20.
71. Pearson MG, Ryland I, Harrison BD. National audit of acute severe asthma in adults admitted to hospital. Standards of Care Committee, British Thoracic Society. *Qual Health Care*. 1995; 4: 24-30.
72. Piñera P, Delgado J, Dominguez J, Labrador M, Alvarez FJ, Martinez E, et al. Management of asthma in the emergency department: a consensus statement. *Emergencias*. 2018; 30(4): 268-77.
73. Camargo CA Jr., Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education And Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(4): 357-66.
74. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999; 353: 364-9.
75. Brisk R, Heaney LG. Asthma control and exacerbations: two different sides of the same coin. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22: 32-7.



5.

Tratamiento del asma en el niño

5.1 Educación

La educación del niño con asma y de su familia aumenta la calidad de vida y reduce el riesgo de exacerbaciones y el coste sanitario, por lo que es uno de los pilares fundamentales del tratamiento. Su objetivo es que el niño consiga una vida normal para su edad con actividad física y deportiva incluida¹.

A

Es fundamental para mejorar la adhesión al tratamiento y conseguir el control de la enfermedad^{2,3}.

A

La educación en asma se debe desarrollar en todos los ámbitos sanitarios en los que el niño sea atendido⁴.

B

Se dirigirá fundamentalmente a la familia durante la primera infancia y, a partir de los 8-9 años, sobre todo al niño, a fin de favorecer su autonomía y conseguir el máximo grado de autocuidado⁵.

B

Los programas domiciliarios sobre asma pueden ser beneficiosos para los niños con asma mal controlada y tienen el potencial de ser rentables⁶.

B

Para que la educación sea efectiva, es fundamental identificar las necesidades educativas y los factores que inciden en el comportamiento del paciente y/o su familia⁷.

C

Los puntos clave de la educación se recogen en la tabla 5.1¹.

C

La educación del niño con asma es más efectiva cuando está acompañada de planes de acción personalizados por escrito (tabla 5.2)^{8,9}, que aborden el tratamiento de mantenimiento (tabla 5.3)¹⁰ y el manejo de la agudización del asma (tabla 5.4)¹¹. Todo plan educativo ha de ir asociado a revisiones periódicas.

A

Tabla 5.1. Puntos clave en la educación del niño con asma

Área temática	Puntos clave
Asma	<ul style="list-style-type: none">- Concepto de asma (enfermedad crónica, variabilidad)- Síntomas crisis/intercrisis- Broncoconstricción- Inflamación
Medidas ambientales	<ul style="list-style-type: none">- Consejo antitabaco- Factores desencadenantes (alérgenos, virus, ejercicio, etc.)- Cómo identificarlos y medidas de evitación
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Broncodilatadores (tratamiento de rescate)- Antiinflamatorios (tratamiento de mantenimiento)- Efectos secundarios- Crisis (cómo reconocer su inicio y actuación precoz)- Inmunoterapia
Inhaladores	<ul style="list-style-type: none">- Importancia de la medicación inhalada- Técnica de inhalación- Mantenimiento del sistema- Errores/olvidos
Autocontrol	<ul style="list-style-type: none">- PEF. Mejor valor personal- Registro de síntomas- Plan de acción por escrito personalizado
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none">- Asistencia a la escuela- Práctica deportiva- Autonomía

PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 5.2. Elementos de un plan de acción personalizado

Plan de acción para tratar la crisis de asma en el domicilio
<ul style="list-style-type: none">• Reconocer los síntomas de asma y el inicio de una crisis para usar los broncodilatadores de acción corta precozmente y a demanda en cuanto aparezcan los síntomas.• Reconocer los síntomas de alarma y cuándo solicitar ayuda a su médico o acudir a Urgencias.
Plan de autocontrol/control por la familia
<ul style="list-style-type: none">• Normas de evitación de los desencadenantes específicos del asma del niño.• Medicación preventiva que toma diariamente: dosis, frecuencia y forma de administrarlos.• Cambios en la medicación preventiva en función de la gravedad y frecuencia de los síntomas (diario de síntomas) y/o la medida del flujo espiratorio máximo (registro domiciliario del PEF).• Cuándo acudir a su pediatra porque el asma no está controlada.• Prevención y tratamiento del asma de esfuerzo.

PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 5.3. Plan de acción escrito para mantener el control del asma

Tu tratamiento habitual (preventivo):

Cada día tomo: _____

Antes del ejercicio tomo _____

CUÁNDO AUMENTAR EL TRATAMIENTO PREVENTIVO

Valora tu nivel de control del asma:

En la última semana has tenido:

¿Síntomas de asma más de dos veces al día?	No	Sí
¿Actividad o ejercicio físico limitado por el asma?	No	Sí
¿Despertares por la noche debido al asma?	No	Sí
¿Necesidad medicación de alivio más de dos veces al día?	No	Sí
¿Si mides el (PEF), tu PEF es menor de _____	No	Sí

Si has contestado “**Sí**” a **3 o más preguntas**, tu asma no está bien controlada y **puede ser necesario subir un paso tu tratamiento.**

CÓMO AUMENTAR EL TRATAMIENTO

Aumenta el tratamiento de _____

a _____

y valora la mejoría cada día. Mantén este tratamiento durante _____ días.

En caso de crisis de asma, iniciará **el tratamiento de crisis de asma en el plan de crisis** y acudirá a consulta para nueva evaluación.

Modificado de GINA (www.ginasthma.com).

En los niños, los planes de acción escritos basados en la medición del PEF no aportan beneficios frente a los planes basados en la monitorización de los síntomas, por lo que no se recomienda de forma general su uso^{8,12}. De forma individualizada, podrían beneficiarse de los planes basados en la monitorización del PEF los niños y adolescentes con asma grave y con baja percepción de los síntomas^{13,14}.

A
D

Tabla 5.4. Plan de acción para tratar la crisis asmática en el domicilio**¿Qué es una CRISIS DE ASMA y cómo hay que ACTUAR EN EL DOMICILIO?**

La crisis de asma es un empeoramiento repentino o progresivo de los síntomas:

- Aumento de tos (continua, nocturna o con el ejercicio).
- Pitos en el pecho.
- Fatiga (dificultad para respirar).
- Sensación de opresión en el pecho.
- Disminución del PEF (si utiliza el medidor de pico-flujo).

Hay **síntomas** que nos avisan **de que una crisis puede ser grave** (señales de peligro):

- Color azulado de los labios.
- Se hunden las costillas al respirar.
- Dificultad para hablar.
- Adormecimiento.

¡Las señales de peligro indican que hay que solicitar asistencia médica inmediata!

¿Qué hay que hacer en el domicilio ante una crisis de asma?

- Mantener la calma.
- Tratar los síntomas tan pronto como sea posible.
- Comenzar la medicación en el domicilio.
- Nunca esperar a ver si se pasa solo.
- Tras dar la medicación, observar durante 1 hora y valorar la respuesta.

USO DE MEDICACIÓN:

Toma tu medicamento de alivio rápido: salbutamol _____ con cámara, 2-4 inhalaciones, separados por 30-60 segundos. Se puede repetir esta dosis cada 20 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si los síntomas no mejoran en una hora, empieza a tomar glucocorticoides orales _____ (1 mg/kg/día, máximo 40 mg/día), durante 3-5 días, y acude al centro de salud o al Servicio de Urgencias.

Toma tu medicamento antiinflamatorio _____ veces al día, todos los días, según te indicó tu pediatra.

VALORAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Si mejoras en una hora y la mejoría se mantiene 4 horas, continúa con salbutamol: 2-4 inhalaciones cada 4-6 horas (según síntomas) y acuda a tu pediatra en 24-48 horas.

Si no mejoras o la mejoría no se mantiene y vuelves a recaer: acude a un Servicio de Urgencias

Si sabes controlar las crisis, la duración de los síntomas será menor y mejorará tu calidad de vida.

5.2 Tratamiento de mantenimiento

5.2.1 Fármacos

Glucocorticoides inhalados (GCI). Constituyen la primera línea de tratamiento. En los niños mayores de 3 años la eficacia de los GCI diarios está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, y reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones^{15,16}.

A

Los lactantes y preescolares tratados con GCI diarios presentan menos episodios de asma/sibilancias recurrentes^{17,18}, obteniendo una mejor respuesta al tratamiento aquellos con factores de riesgo de desarrollar un asma persistente (Índice Predictivo de Asma [IPA])¹⁹⁻²², siendo limitada la respuesta en las sibilancias episódicas inducidas por virus²³, por lo que se recomienda realizar un ensayo terapéutico y valorar la respuesta²⁴.

A

El tratamiento continuo o intermitente con GCI no modifica la historia natural de la enfermedad^{21,25}.

B

En preescolares y niños no se recomienda el uso de fármacos controladores (GCI o *montelukast*) a las dosis habituales y de forma intermitente al comienzo de los síntomas²⁶⁻²⁸.

B

El tratamiento intermitente con dosis altas de GCI utilizado de forma precoz al inicio de los síntomas en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas moderadas-graves y con factores de riesgo (IPA +) ha demostrado eficacia al reducir la gravedad y duración de las exacerbaciones^{16,29,30}, si bien se precisan más estudios de seguridad para establecer su recomendación de forma generalizada. Podría ser una opción en casos muy seleccionados en los que la educación y aceptación por parte de las familias estén garantizadas^{31,32}.

B

Los GCI, a las dosis habituales, son fármacos seguros para el tratamiento del asma en los niños. Suele existir una disminución de la velocidad de crecimiento al principio del tratamiento (1-3 años), aunque este efecto es transitorio y no influye en el crecimiento definitivo ni en la talla final. Sin embargo, en el caso de los niños que reciben GCI durante un periodo prolongado, la talla final puede ser menor, siendo este efecto dosis-dependiente^{33,34}.

B

Es difícil establecer las dosis equivalentes de los GCI más utilizados en la edad pediátrica³⁵. En la tabla 5.5, de forma orientativa, se muestran las dosis comparables de GCI en la edad pediátrica, teniendo en cuenta que hay que buscar la dosis más baja que mantenga el control del paciente.

D

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT). En preescolares con asma/episodios de sibilancias desencadenados por virus, reducen de

A

Tabla 5.5. Dosis comparables de los glucocorticoides inhalados habitualmente utilizados en la edad pediátrica (µg/día)

Niños menores de 12 años			
	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesónida	100-200	> 200-400	> 400
Fluticasona propionato	50-100	> 100-250	> 250

forma modesta los síntomas y la necesidad de glucocorticoides orales, comparados con el placebo^{27,36,37}. Aunque no está claro un efecto beneficioso evidente, se podría realizar un ensayo terapéutico para valorar la respuesta, que se suspenderá si no se comprueba la respuesta esperada³⁶. Se precisa más evidencia para determinar si existe un fenotipo respondedor a *montelukast*³⁸. Se debe tener en cuenta la posibilidad de efectos secundarios como la irritabilidad, cefalea, trastorno del sueño entre otros que pueden presentar el niño al prescribir *montelukast* que ceden con la supresión del mismo³⁹.

D

Si no existe control de los síntomas con GCI a dosis bajas resulta más eficaz incrementar la dosis de GCI a dosis medias que asociar *montelukast*⁴⁰.

A

Asociación de agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA) y GCI. Su utilización está autorizada por encima de los 4 años de edad. La administración de un LABA es segura si se administra con un GCI; nunca debe administrarse en monoterapia^{41,42}.

B

Un estudio demostró una disminución de las exacerbaciones y de la necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños de 4-11 años con *formoterol*/*budesónida* administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento, como de alivio (estrategia MART)⁴³, aunque algunos autores consideran que la evidencia es limitada en esta franja de edad⁴⁴.

B

En los niños de 6 a 11 años con asma persistente no controlada con dosis bajas de GCI, doblar la dosis de GCI tiene un efecto similar a añadir un LABA en el control clínico y en la función pulmonar⁴⁵. No obstante, hay que valorar el fenotipo clínico y la heterogeneidad de la respuesta individual frente a GCI, ARLT y LABA^{46,47}, por lo que es necesario monitorizar estrechamente la respuesta al tratamiento en los niños con asma no controlada con GCI.

B

Tiotropio. Es un antagonista muscarínico de larga acción. Se puede emplear en los niños a partir de 6 años con asma grave mal controlada con GCI a dosis altas más un LABA. La dosis es de 5 µg una vez al día⁴⁸. Un estudio con niños de 1 a 5 años concluyó que la tolerancia al tiotropio es buena en los preescolares y puede reducir el número de crisis⁴⁹.

A

Biológicos. Son fármacos indicados en el asma grave no controlada que están dirigidos a tratar la inflamación subyacente mediante el bloqueo de diferentes mediadores. En el ámbito pediátrico, se dispone de tres en el momento actual, todos ellos anticuerpos monoclonales que se administran por vía subcutánea. El *omalizumab* actúa frente a la IgE, el *mepolizumab* bloquea la IL-5 y el *dupilumab* la IL-4 y la IL-13. Han mostrado su eficacia y seguridad, y están recomendados en niños a partir de los 6 años de edad^{50,51}. Sus características, indicaciones, dosis y modos de administración vienen señaladas en el apartado 7.5 (Asma grave no controlada en el niño).

A

Inmunoterapia (IT). Cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente y en pacientes sensibilizados adecuadamente seleccionados, este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de rescate y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)⁵².

A

Además, la IT previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños con rinitis^{53,54,55}.

B

5.2.2 Tratamiento según nivel de gravedad, control y riesgo futuro

Teniendo en cuenta que el objetivo principal es lograr el control con la mínima medicación posible, el tratamiento se ha de ajustar de forma continua, subiendo o bajando el escalón terapéutico en función del nivel de control, considerando siempre las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados (figura 5.1).

El tratamiento de mantenimiento se iniciará en función del nivel de gravedad inicial (recurrencia o intensidad de los síntomas). Posteriormente, de forma retrospectiva, se clasificará la gravedad según el nivel de tratamiento necesario para mantener el control de los síntomas.

- **Escalón 1.** Aquellos niños que presentan síntomas ocasionales de asma, sin síntomas nocturnos y sin factores de riesgo para exacerbación, deben usar únicamente broncodilatadores a demanda. En el caso de presentar síntomas de asma poco frecuentes, pero con factor(es) de riesgo para exacerbación (tabla 2.7), habría que iniciar el tratamiento correspondiente al escalón 2. Es importante realizar una evaluación cuidadosa asegurándose de que los síntomas son realmente intermitentes y no persistentes. A partir de los 12 años, se podría considerar, como en los adultos, el uso de formoterol asociado a GCI.
- **Escalón 2.** Los niños con necesidad de SABA entre dos o más veces al mes, sin síntomas en intercrisis y con función pulmonar normal, deben iniciar el tratamiento con dosis bajas de GCI o bien montelukast como alternativa.

<div>↑</div> <div>Grado de control</div> <div>+</div> <div>·</div> <div>↓</div>	Tratamiento escalonado		Tratamiento de mantenimiento		M E D I C A C I Ó N D E R E S C A T E
			≥ 4 años	< 4 años	
			Sin medicación de control		
Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria Control ambiental	Considerar inmunoterapia	1	Sin medicación de control		Broncodilatador de acción corta a demanda
		2	GCI dosis bajas o ARLT	GCI dosis bajas o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	GCI dosis medias o GCI dosis bajas + ARLT	
		4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	GCI dosis medias + ARLT	
Evaluar comorbilidades	Control en el hospital				
	5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral		
	6	GCI dosis altas + LABA + omalizumab*, mepolizumab*, dupilumab*, alternativa: GC oral			

FIGURA 5.1. Tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica en función del nivel de control.

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide. *A partir de 6 años. **Fuera de indicación.

- **Escalón 3-4.** Los niños con más de 6-8 episodios de asma al año, síntomas en los periodos intercrisis, despertares por asma una vez por semana y/o afectación de la función pulmonar, deberán ajustar el tratamiento a nivel del escalón 3 o 4. En él, se plantean tres opciones: GCI a dosis medias, asociar un LABA a las dosis bajas de GCI (escalón 3), asociarlo a dosis medias (escalón 4) y, en menores de cuatro años, asociar montelukast a las dosis bajas de GCI.
- **Escalón 5-6.** En los niños con síntomas persistentes, necesidad de ciclos cortos de GCO, sibilancias al mínimo esfuerzo y afectación de la función pulmonar, se debe iniciar el tratamiento en el escalón 5 (GCI a dosis altas/ LABA) y, en cuanto se logre el control, bajar de escalón buscando la dosis mínima efectiva⁵⁶.

Si no se logra el control, en menores de 4 años, hay que considerar añadir uno o varios de los siguientes fármacos: LABA (fuera de ficha técnica), tiotro-

pio (fuera de indicación en menores de 6 años), macrólidos o incluso GCO. En los mayores de 6 años: tiotropio, anticuerpos monoclonales o glucocorticoides orales (véase módulo 3, “Asma grave”).

En los mayores de 12 años en los escalones 3 y 4 se puede recomendar terapia MART con GCI y formoterol, tanto de mantenimiento como de rescate en un solo dispositivo y hasta un máximo de 12 inhalaciones al día. En los niños de 5 a 11 años la evidencia es insuficiente⁵⁷.

5.3 Evaluación y tratamiento de la crisis de asma

5.3.1 Evaluación de la gravedad

Se debe considerar: el tiempo de evolución de la crisis, el tratamiento farmacológico administrado, la existencia de enfermedades asociadas y posibles factores de riesgo (intubación previa o ingreso en UCI, hospitalización en el año anterior, asistencia a Urgencias frecuentes en el último año y/o uso de glucocorticoides orales, uso excesivo de SABA en las semanas previas).

D

La valoración de la gravedad se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracciones del músculo esternocleidomastoideo). Aunque ninguna escala clínica está bien validada^{58,59} el Pulmonary Score (tabla 5.6)⁶⁰ es sencillo y aplicable a todas las edades. Los síntomas, junto con la saturación de oxígeno (SaO₂), permiten completar la estimación de la gravedad del episodio (tabla 5.7).

C

Tabla 5.6. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños*				
Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).
**Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado sibilancias con un 3.

Tabla 5.7. Valoración global de la gravedad de la exacerbación de asma en niños integrando el Pulmonary Score y la saturación de oxígeno

	Pulmonary Score	SaO ₂
Leve	0-3	> 94 %
Moderada	4-6	91-94 %
Grave	7-9	< 91 %

SaO₂: saturación de oxígeno. En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

5.3.2 Fármacos

Agonistas β_2 adrenérgicos inhalados de acción corta (SABA). Constituyen la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios⁶¹. En el tratamiento del episodio agudo de asma se deben administrar preferentemente empleando un inhalador presurizado con cámara espaciadora, ya que esta forma de administración es tan efectiva como la de los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma⁶²⁻⁶⁵.

A

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales⁶⁶. El fármaco más utilizado es el *salbutamol*, disponible en solución para nebulizar y en inhalador presurizado. Este último debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 μ g hasta conseguir la respuesta. En las crisis leves, una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente; en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones.

A

Es recomendable evaluar la respuesta clínica al *salbutamol* administrado con cámara inhalación en las crisis asmáticas leves y moderadas antes de prescribir nuevas dosis porque muchas veces no se obtiene un beneficio adicional⁶⁷.

Los SABA nebulizados deben restringirse solo para los casos en los que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SaO₂, aunque un reciente ensayo clínico aleatorizado (ECA) mostró que, incluso en las crisis graves, la administración de salbutamol y bromuro de ipratropio con cámara espaciadora y mascarilla facial con oxígeno mediante cánula nasal fue más efectiva que mediante nebulizador⁶⁸.

B

La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la nebulización intermitente en igualdad de dosis totales administradas^{69,70}.

B

Bromuro de ipratropio. La utilización dosis frecuentes, cada 20 minutos, de *bromuro de ipratropio* durante las 2 primeras horas, en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no respondan al tratamiento inicial con SABA, se ha mostrado eficaz y segura^{71,72}. La dosis nebulizada es de 250 µg en menores de 30 kg y 500 µg en mayores de 30 kg. La dosis con cámara de inhalación es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones). El efecto máximo se produce en las primeras dosis, no habiendo mejoría clínica más allá del tratamiento inicial -primeras 24-48h- por lo que no debe mantenerse la inhalación más de ese tiempo⁷³.

A

En los lactantes, su uso en combinación con los SABA inhalados se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves⁷⁴. El efecto de esta asociación administrada mediante inhalador parece ser superior al de la administrada mediante nebulización⁶⁸.

B

Glucocorticoides sistémicos. La eficacia de los glucocorticoides sistémicos en preescolares con episodios agudos de sibilancias leves a moderadas causadas por infecciones víricas está cuestionada, por lo que su uso debería restringirse a las crisis más graves (1-2 mg/kg/día)^{37,75,76}. En los niños mayores de 5 años, han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente⁷⁷ siendo la vía oral la de elección, frente a la intravenosa o intramuscular, salvo que el paciente no la tolere o concurren otras circunstancias que lo impidan^{78,79}. Deben administrarse en las crisis graves-moderadas y considerarse en las leves con respuesta insuficiente a los broncodilatadores o si el niño tiene antecedentes de crisis graves (en este caso precozmente). El más utilizado es prednisolona a dosis de 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución^{80,81}.

A

Como alternativa se está utilizando *dexametasona*. El efecto de administrar una única dosis de *dexametasona* por vía oral (a 0,3-0,6 mg/kg) no es inferior al de administrar *prednisolona* por vía oral (a 1 mg/kg/día) durante los 3 días de tratamiento⁸²⁻⁸⁵.

B

Glucocorticoides inhalados. No se dispone de suficiente evidencia para recomendar el uso de GCI como tratamiento alternativo⁸⁶ o adicional a los glucocorticoides sistémicos^{87,88} en el tratamiento de las crisis de asma. Se precisan estudios más amplios, con mejor calidad metodológica y análisis de coste-eficacia⁸⁹, así como estudios de seguridad⁸⁶.

B

Sulfato de magnesio. Se puede utilizar en las crisis graves que no hayan respondido al tratamiento inicial^{90,91}, pero no evita las hospitalizaciones⁹². Se administra por vía intravenosa en una sola dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en 20 minutos.

A

El sulfato de magnesio nebulizado junto a un agonista β_2 adrenérgico en el tratamiento de una exacerbación de asma parece tener beneficios en la mejoría de la función pulmonar^{93,94}.

C

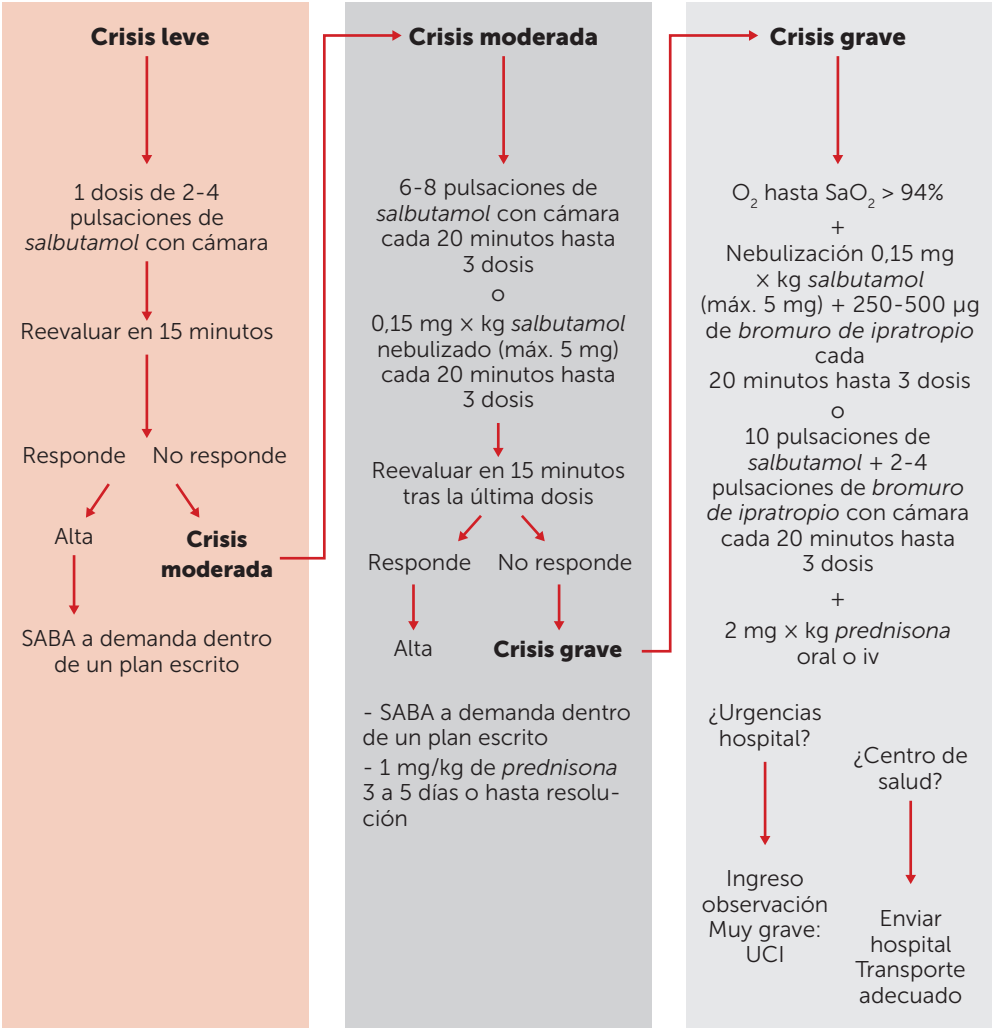


FIGURA 5.2. Tratamiento de la crisis asmática en el niño.

SaO₂: saturación de oxihemoglobina; máx: máximo. SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

5.3.3 Pautas terapéuticas

El tratamiento de la crisis asmática depende de su gravedad y se realiza de acuerdo con el esquema de la figura 5.2. Se modificarán las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación con la gravedad de la crisis y la respuesta al tratamiento.

Cuando la SaO₂ esté por debajo del 94 % se administrará el oxígeno necesario para mantenerla entre 94-98 %^{95,96}. Una SaO₂ < 92 % tras el tratamiento inicial

C

A

con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves que deben ser hospitalizados para iniciar un tratamiento intensivo^{95,97}.

A

Dentro de las primeras 2 horas de tratamiento, en los niños con exacerbación de asma moderada/grave refractaria al tratamiento de primera línea, la cánula nasal de alto flujo parece ser superior a la oxigenoterapia convencional para reducir la dificultad respiratoria^{98,99}. No obstante, se necesitan más estudios para demostrar su eficacia general en el tratamiento del asma y de la insuficiencia respiratoria en el Servicio de Urgencias¹⁰⁰.

C

Con respecto a la ventilación no invasiva (VNI), la evidencia actual disponible no permite confirmar ni descartar su uso en las crisis refractarias al tratamiento habitual¹⁰¹.

B

Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria.

D

Las crisis graves, o cuando haya sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento, se derivarán a un centro hospitalario en ambulancia medicalizada.

D

Seguimiento. Es preciso evaluar el grado de control de los síntomas en las semanas previas, los factores de riesgo, los posibles factores desencadenantes y el tratamiento previo. Igualmente, es necesario evaluar el grado de adhesión terapéutica y supervisar la correcta técnica inhalatoria. Hay que revisar o proporcionar un plan de acción escrito y concertar la visita de seguimiento¹⁰.

D

Recomendaciones

5.1. Se recomienda la educación del niño con asma y su familia, pues aumenta su calidad de vida y reduce el riesgo de exacerbaciones y el coste sanitario.	R1
5.2. En la educación del niño con asma se recomienda incluir planes de acción personalizados por escrito, que abordarán el tratamiento de mantenimiento y cómo tratar la agudización del asma.	R1
5.3. Se recomienda el empleo de GCI como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad.	R1
5.4. Montelukast puede ensayarse como alternativa a GCI en el tratamiento de mantenimiento del asma.	R2
5.5. Los LABA son un tratamiento que se puede considerar en niños mayores de 4 años, siempre que se asocien a GCI. Nunca deben administrarse como monoterapia.	R1

5.6. En el tratamiento de niños con asma alérgica se debe considerar el empleo de la inmunoterapia siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados.	R1
5.7. En niños a partir de 6 años con asma persistente grave insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA y/o ARLT y/o tiotropio, se recomienda considerar el empleo de agentes biológicos o anticuerpos monoclonales.	R1
5.8. Antes de considerar un asma mal controlada y subir el escalón de tratamiento es preciso confirmar el diagnóstico de asma y comprobar la adhesión al tratamiento y la técnica inhalatoria, así como descartar otras comorbilidades.	R1
5.9. La administración de forma precoz y repetida de dosis altas de SABA constituye la primera línea de tratamiento de la crisis de asma en el niño.	R1
5.10. Se aconseja individualizar la dosis de los fármacos de acuerdo con la gravedad de la crisis y su respuesta al tratamiento.	R2
5.11. En las crisis moderadas y graves de asma se recomienda emplear un glucocorticoide sistémico de forma precoz; en las leves se recomienda una valoración individual de su uso.	R1
5.12. Una $\text{SaO}_2 < 92\%$ tras el tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados aconseja la hospitalización, a fin de iniciar una terapia intensiva.	R2
5.13. Se debería utilizar de forma preferente un pMDI con cámara espaciadora para administrar los broncodilatadores, sobre todo en las crisis leves-moderadas.	R1
5.14. Se debe evaluar el grado de control, los factores de riesgo, la adhesión terapéutica y la técnica inhalatoria, así como ofrecer un plan de acción por escrito y garantizar el seguimiento de los niños con exacerbaciones.	R2

Bibliografía

1. Castillo Laita JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García S; Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67(3): 253-73.
2. Harris K, Kneale D, Lasserson TJ, McDonald VM, Grigg J, Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 28;(1):CD011651.
3. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a health care perspective. BMC Med. 2017; 15: 64.
4. Osman LM, Calder C. Implementing asthma education programmes in paediatric respiratory care: setting, timing, people and evaluation. Paed Respir Rev. 2004; 5: 140-6.
5. Korta J, Valverde J, Praena M, Figuerola J, Rodríguez CR, Rueda S, et al. La educación terapéutica en el asma. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5): 496-517.
6. Giese JK. Evidence-based pediatric asthma interventions and outcome measures in a healthy homes program: An integrative review. J Asthma. 2019; 56(6): 662-73.
7. Saxby N, Beggs S, Battersby M, Lawn S. What are the components of effective chronic condition self-management education interventions for children with asthma, cystic fibrosis, and diabetes? A systematic review. Patient Educ Couns. 2019; 102(4): 607-22.

8. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 157-63.
9. Gillette C, Rockich-Winston N, Shepherd M, Flesher S. Children with asthma and their caregivers help improve written asthma action plans: A pilot mixed-method study. *J Asthma.* 2018; 55(6): 609-14.
10. GINA 2019. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/WHO Workshop Report. Disponible en <http://www.ginasthma.com>
11. Cortés Rico O, Rodríguez C, Castillo JA; Grupo de Vías Respiratorias. Normas de Calidad para el tratamiento de la Crisis de Asma en el niño y adolescente. Documentos técnicos del GVR (publicación DT-GVR-1; 2015). Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>
12. Bhogal S, Zemek RL, Ducharme F. Written action plans for asthma in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005306.
13. Ohlmann A. Peak Flow versus Symptom Monitoring to Manage Childhood Asthma. *Kaleidoscope.* 2015; 5(1): 7.
14. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Henderson C, Sidora K. Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(3): 283-91.
15. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003135.
16. Kaiser S, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2016; 137(6): e20154496.
17. Castro-Rodríguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19: 54-9.
18. Castro-Rodríguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract.* 2016a; 2: 5-8.
19. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1608-18.e12.
20. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing of high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1282-87.
21. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1985-97.
22. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 587-90.
23. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(1):CD001107.
24. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1172-77.
25. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1998-2005.
26. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martínez FD, Lemanske RE Jr; CARE Network. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(6): 1127-35.
27. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Paediatric Child Health.* 2015; 20: 353-71.
28. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(2):CD009611.
29. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009; 360: 339-53.
30. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martínez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011; 365(21): 1990-2001.
31. Fernandes RM, Wingert A, Vandermeer B, Featherstone R, Ali S, Plint AC, et al. Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9(8): e028511.
32. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee(NAEPCC).

- 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 1217-70.
33. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticosteroids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012; 367(10): 904-12.
 34. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma effects of growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009471.
 35. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (3): 372-80.
 36. Brodlić M, Gupta A, Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 17: 57-9.
 37. Castro-Rodríguez JA, Beckhaus A, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2016b; 51: 868-76.
 38. Hussein HR, Gupta A, Broughton S, Ruiz G, Brathwaite N, Bossley CJ. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 963-9.
 39. [FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast \(Singulair\); advises restricting use for allergic rhinitis. 3-4- 2020 FDA Drug Safety Communication FDA 2020.](#)
 40. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;(10):CD009585.
 41. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta-2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005535.
 42. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(1): 9-19.
 43. Bisgaard H, Le Roux P, Bjørner D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy. A new strategy in pediatric asthma. *Chest.* 2006; 130: 1733-43.
 44. Soberaj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319(14): 1485-96.
 45. Vaessen-Verbene AA, van der Berg NJ, van Nierop Jc, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 1221-7.
 46. Van der Mark LB, Lyklema PHE, Geskus RB, Mohrs J, Bindels PJE, van Aalderen WMC, et al. A systematic review with attempted network meta-analysis of asthma therapy recommended for five to eighteen year old in GINA steps three and four. *BMC Pulmonary Medicine.* 2012; 12: 63.
 47. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta-2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003137.
 48. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 573-8.
 49. Vrijand ELJE, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine.* 2018; 6(2): 127-37.
 50. Bush A, Fitzpatrick AM, Saglani S, Anderson WC, Szeffler SJ. Difficult to treat asthma management in school age children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10: 359-75.
 51. Ahmed H, Turner S. Severe Asthma in children-a review of definitions, epidemiology and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(6): 778-87.
 52. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001186.
 53. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011; 96: 91-100.
 54. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(1): 18-29.

55. [Marek J, Ludger K, Hartmut R, Bernd B, Christian V. House dust mite SCIT reduces asthma risk and significantly improves long-term rhinitis and asthma control—A RWE study. *Allergy*. 2024;79,4:1042-51.](#)
56. Ducharme F, di Salvo F. Antileukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;2012(5):CD002314.
57. [Helen K, Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:S31-S8](#)
58. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15(1): 98-112.
59. Eggink H, Brand P, Reimink R, Bekhof J. Clinical Scores for Dyspnoea Severity in Children: A Prospective Validation Study. *PLoS One*. 2016. 6; 11(7): e0157724.
60. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score. An Asthma severity score for children. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 99-104.
61. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr*. 1985; 106(4): 672-4.
62. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD003000.
63. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age. A systematic review with meta-analysis. *J Ped*. 2004; 145: 172-7.
64. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 466-72.
65. Mitselou N, Hedlin G. Spacers versus nebulizers in treatment of acute asthma—a prospective randomized study in preschool children. *J Asthma*. 2016; 53(10): 1059-62.
66. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagi S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñán S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el Tratamiento de la exacerbación Asmática. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: s2-s20.
67. [Özdemir A, Ersoy M, Aydoğdu AK. Once or consecutive administration of inhaled salbutamol in children with acute asthma exacerbation: Is an additional dose beneficial? *Pediatr Pulmonol*. 2024; 59\(12\):3190-3196](#)
68. Iramain R, Castro-Rodríguez JA, Jara A, Cardozo M, Bogado N, Morinigo R, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54: 372-7.
69. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD000052.
70. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med*. 1996; 3(11): 1019-24.
71. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60: 740-6.
72. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD000060.
73. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;(7):CD010283.
74. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliot TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001279.
75. Brand P, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, García-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1172-77.
76. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral Prednisolone for Preschool Children with Acute Virus-induced wheezing. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 329-38.
77. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000195.
78. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalised with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 586-90.

79. Barnett PL, Caputo GL, Bassin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 212-7.
80. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment exacerbation; a randomized study. *Intern Med.* 2000; 39: 794-7.
81. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* 2002; 122: 624-8.
82. Mathew JL. Oral Dexamethasone versus Oral Prednisolone in Acute Asthma: A New Randomized Controlled Trial and Updated Meta-analysis: Evidence-based Medicine Viewpoint. *Indian Pediatr.* 2018; 55: 155-9.
83. Paniagua N, Lopez R, Muñoz N, Tames M, Mojica E, Arana-Arri E, et al. Randomized trial of dexamethasone versus prednisone for children with acute asthma exacerbations. *J Pediatr.* 2017; 191: 190-6.
84. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, An Fhailí SN, Wakai A, Hayden, et al. A Randomized Trial of Single-Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children Who Attend the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2016; 67(5): 593-601.
85. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, HILL GD, et al. Dexamethasone for Acute Asthma Exacerbations in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2014; 133: 493-9.
86. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute AsthmaNet. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *NEJM.* 2018; 378(10): 891-901.
87. Beckhaus AA, Riutor MC, Castro Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49 (4): 326-34.
88. Kearns N, Majersl, Harper J, Beasley R, Weatherall M. Inhaled corticosteroids in acute asthma: systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(2): 605-17.
89. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Advantage of inhaled corticosteroids as additional therapy to systemic corticosteroids for pediatric acute asthma exacerbations: a cost-effectiveness analysis. *J Asthma.* 2019; 17: 1-10.
90. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 74-7.
91. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4): CD011050.
92. Schuh S, Sweeney J, Rumantir M, Coates AL, Willan AR, Stephens D, et al. Effect of Nebulized Magnesium vs Placebo Added to Albuterol on Hospitalization Among Children With Refractory Acute Asthma Treated in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Nov 24; 324(20): 2038-47.
93. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD003898.
94. Schuh S, Sweeney J, Freedman SB, Coates AL, Johnson DW, Thompson G, et al. Magnesium nebulization utilization in management of pediatric asthma (MagNUM PA) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17: 261.
95. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1994; 23: 1236-41.
96. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2011; 66: 937-41.
97. Wright RO, Santucci KA, Jay GD, Steele DW. Evaluation of pre- and posttreatment pulse oximetry in acute childhood asthma. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(2): 114-7.
98. Ballesterio Y, de Pedro J, Portillo N, Martínez-Múgica O, Arana-Arri E, Benito J. Pilot Clinical Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Children with Asthma in the Emergency Service. *J. Pediatr.* 2018; 194: 204-10.
99. González Martínez F, González MI, Toledo B, Pérez J, Medina M, Rodríguez C, et al. Treatment with high-flow oxygen therapy in asthma exacerbations in a paediatric hospital ward: Experience from 2012 to 2016. *An Pediatr (Barc).* 2019; 90(2): 72-8.
100. Pilar J, Modesto i Alapont V, López-Fernández YM, López-Macías, García-Urabayen D, Amores-Hernández I. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: An observational cohort study. *Med Intensiva.* 2017; 41(7): 418-24.
101. Korang SK, Feinberg J, Wetterslev J, Jakobsen JC. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9):CD012067.



6.

Rinitis y rinosinusitis asociadas al asma

6.1 Definición y epidemiología

El término rinitis define el proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por los siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, taponamiento o congestión nasal y/o prurito/picor de la nariz. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días¹⁻³.

D

La rinitis es un síndrome que engloba diversos fenotipos. Su prevalencia es la más alta de todas las enfermedades, estimándose que el 100 % de la población (niños y adultos) sufre de 1 a 10 episodios al año de rinitis infecciosa⁴ (tabla 6.1). La rinitis alérgica (RA) es la más prevalente de todas las enfermedades crónicas, afectando a un 22-41 % de la población europea⁵ y a un 12,6 % de los niños de 0 a 18 años⁶. La prevalencia de rinitis no alérgica (RNA) no está tan bien estimada, siendo máxima en los niños menores de 6 años (hasta un 24,9 %) y en torno al 10 % en los mayores de 15 años⁷.

C

En España, la rinitis es el motivo más frecuente de consulta en Alergología (62 % en adultos y 53,8 % de los niños)^{8,9}. [El estudio GAN en España determinó una prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica del 17,6% en los adolescentes y de un 8,5% en los escolares. Estas prevalencias de rinoconjuntivitis fueron ligeramente mayores a las descritas en los adolescentes \(16,3%\) y similares a los escolares \(9%\) del estudio ISAAC¹⁰.](#)

C

Los costes ocasionados por la RA son elevados. Un estudio realizado en España (proyecto FERIN) estableció que el coste por paciente y año era de 2.326,70 € (costes directos 553,80 €; e indirectos 1.772,90 €)¹¹.

C

Tabla 6.1. Fenotipos de rinitis			
Infecciosa		No infecciosa	
Vírica	Bacteriana	Alérgica/alérgica local	No alérgica
		<ul style="list-style-type: none">• Intermitente/persistente• Estacional/perenne• Ocupacional• Leve/moderada/grave	<ul style="list-style-type: none">• Rinitis Ocupacional• Inducida por medicamentos• Rinitis medicamentosa• Rinitis gustatoria• Rinitis hormonal• Rinopatía reactiva (hiperreactividad nasal/ antigua rinitis vasomotora)• Rinitis seca/atrófica/ocena• Rinitis idiopática

6.2 Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque los síntomas no permiten determinar su causa, su fisiopatogenia, ni el fenotipo específico de rinitis, por lo que, en los casos de intensidad moderada a grave, son necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico etiológico¹.

B

Una aproximación inicial a la clasificación (fenotipificación) de la rinitis debe establecer si es infecciosa o no y, posteriormente, clasificar en función de la positividad de las pruebas de alergia y su correlación con los síntomas del paciente. Se definen dos fenotipos fundamentales de rinitis: la RA y la RNA. Dentro de la RNA, se engloba un heterogéneo grupo de fenotipos de patogenia diversa¹² (tabla 6.1).

D

La historia familiar de alergia, la estacionalidad de los síntomas, la coincidencia de unos y otros (oculares y nasales), y su relación con la exposición a aeroalérgenos, son datos clínicos con un alto valor predictivo en el diagnóstico de sospecha de la RA¹³ (fig. 6.1).

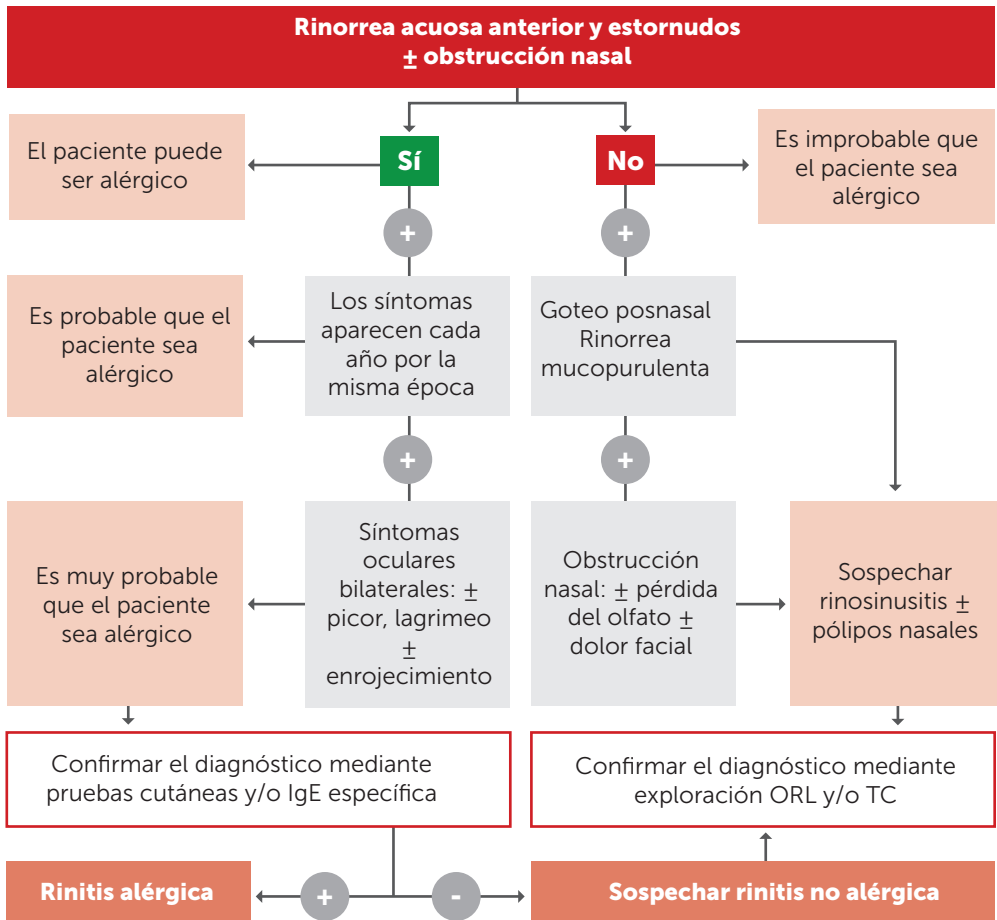
B

Las pruebas complementarias más eficientes en el diagnóstico de la rinitis son las pruebas alérgicas: el *prick-test* o punción intraepidérmica con extractos alérgénicos estandarizados y la determinación de IgE específica sérica frente a alérgenos, preferiblemente frente a alérgenos recombinantes¹². Un porcentaje elevado de pacientes con pruebas alérgicas positivas no padece la enfermedad o los alérgenos positivos no son clínicamente relevantes, por lo que la correlación clínica es imprescindible en el diagnóstico¹⁴.

B

La prueba de provocación nasal específica con alérgenos es la prueba de referencia para el diagnóstico de RA, y puede ser necesaria en caso de alta sospecha clínica y resultado negativo en la prueba intraepidérmica o en la determinación de IgE específica sérica^{15,16}.

B

**FIGURA 6.1. Algoritmo diagnóstico de la rinitis alérgica.**

ORL: Otorrinolaringología; TC: tomografía computarizada.

Se ha descrito un fenotipo específico de RA, denominado RA local, que se caracteriza por negatividad de las pruebas alérgicas sistémicas (pruebas intraepidérmicas o IgE específica sérica) y prueba de provocación nasal específica positiva¹⁷.

B

Otras pruebas complementarias que pueden ser útiles en el estudio de la función nasal son la valoración objetiva de la obstrucción (rinometría acústica, rinomanometría anterior activa, medición del flujo máximo inspiratorio nasal)¹⁸, la valoración de la inflamación nasal (óxido nítrico nasal [ONn], citología nasal, biopsia)¹⁹ y la valoración del olfato mediante olfatometría²⁰.

D

La RA es un trastorno inmunológico inflamatorio crónico de la mucosa nasal, mediado por IgE, que provoca un conjunto de síntomas que incluyen obstrucción/congestión nasal, picor nasoocular, estornudos en salvas y rinorrea tras la inhalación de alérgenos ambientales²¹.

D

La RA puede clasificarse de varias maneras en función del criterio que se utilice. Según el tipo de alérgenos desencadenantes, puede ser estacional (exteriores como pólenes y esporas de hongos fundamentalmente) o perenne (interiores como los ácaros del polvo, insectos, epitelios de animales u otras esporas de hongos); según el criterio temporal, puede ser intermitente o persistente (síntomas presentes más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas). Esta última clasificación ha sido validada y se ha demostrado que refleja mejor la realidad clínica de los pacientes²².

B

La gravedad de la RA se evalúa en función del impacto sobre la calidad de vida (alteración del sueño, afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas, afectación de las tareas escolares o laborales, y la consideración de los síntomas como molestos), diferenciándose en leve (ninguno afectado) moderada (de uno a tres) o grave (todos afectados). Esta clasificación ha sido validada en niños y adultos, con y sin tratamiento^{23,24} (tabla 6.2). También se puede medir mediante escala visual analógica²⁶.

B

En los últimos años, y de forma similar a lo establecido en el asma, se ha propuesto evaluar el control de la rinitis mediante cuestionarios validados (como el Rhinitis Control Assesment Test)²⁷ o utilizando una escala visual analógica (disponible como aplicaciones para dispositivos móviles)²⁸.

C

Tabla 6.2. Clasificación de la rinitis alérgica		
1. Según duración		
Intermitente	Persistente	
Los síntomas presentes \leq 4 días a la semana o durante \leq 4 semanas consecutivas	Los síntomas están presentes $>$ 4 días a la semana y $>$ 4 semanas consecutivas	
2. Según gravedad		
Leve	Moderada	Grave
Ninguno de los siguientes ítems está presente: <ul style="list-style-type: none">• Alteración del sueño• Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas• Afectación de las tareas escolares o laborales• Los síntomas son molestos	<ul style="list-style-type: none">• Uno,• Dos,• o tres de los anteriores ítems están presentes	Los cuatro ítems están presentes

Modificado de Bousquet 2008, según Valero 2007²⁵.

6.3 Rinitis y asma

Múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre la rinitis y el asma¹.

B

No se conocen con exactitud los factores que determinan que algunos pacientes con RA desarrollen asma (tabla 6.3) aunque es conocido que tanto la RA como la RNA son un factor de riesgo para padecer asma^{29,30}.

B

Tabla 6.3. Interrelación entre rinitis y asma: factores de riesgo para padecer asma

- Rinitis alérgica.
- Rinitis no alérgica.
- Características de los aeroalérgenos.
- Numero de sensibilizaciones.
- Intensidad de la sensibilización.
- Gravedad y duración de la rinitis.
- Número de enfermedades alérgicas asociadas (rinitis, conjuntivitis, dermatitis).

La sensibilización a diferentes tipos de aeroalérgenos y los perfiles específicos se asocian a distintos cuadros clínicos alérgicos (rinitis con/sin conjuntivitis con/sin asma), y diferentes niveles de gravedad^{23,31}.

B

Según algunos estudios, la asociación con asma sería mayor en los casos con una RA más grave y duradera³²⁻³⁶, en los que presentan un mayor número de sensibilizaciones^{32,37,38}, valores más elevados de IgE específica³⁹ y cuando existen diversas enfermedades alérgicas asociadas (rinitis, conjuntivitis, dermatitis)^{40,41}.

B

La prevalencia de rinitis en pacientes con asma es muy alta, mucho mayor que en la población general⁴². En España, dos estudios mostraron una prevalencia de rinitis en pacientes con asma del 71 % y del 89,5 % respectivamente⁴³. Se ha demostrado un incremento paralelo en la prevalencia de asma y rinitis⁴⁴.

B

Padecer rinitis agrava el asma⁴⁵ empeora su control⁴⁶, sus síntomas⁴⁷ y aumenta el consumo de recursos sanitarios^{48,49}.

B

Se han demostrado cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de pacientes sin asma con RA⁵⁰, al igual que inflamación eosinofílica nasal en los pacientes con asma sin clínica a ese nivel⁵¹.

B

El tratamiento de la RA con glucocorticoides intranasales puede mejorar algunos aspectos del asma como la función pulmonar⁵², la puntuación de síntomas, la calidad de vida, el uso de medicación de alivio o rescate⁵³, el nivel de control del asma³⁵ y las exacerbaciones en población infantil^{34,54}.

A

6.4 Tratamiento de la rinitis alérgica

La estrategia terapéutica incluye la educación del paciente, evitación de alérgenos y contaminantes, la administración de fármacos y la inmunoterapia alérgeno-específica. En la elección del tratamiento farmacológico, se deben evaluar la eficacia, la seguridad, la relación coste-efectividad, las preferencias del paciente, la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. El tratamiento farmacológico de la RA debe incluir recomendaciones claras y hacerse de manera escalonada según la gravedad (fig. 6.2).

Los antihistamínicos H1 de segunda generación (no sedativos) (*bilastina*, *cetirizina*, *desloratadina*, *ebastina*, *fexofenadina*, *levocetirizina*, *loratadina*, *mizolastina* y *rupatadina*) administrados por vía oral mejoran los síntomas, tanto en adultos como en niños, como la rinorrea, los estornudos, el picor nasal y los síntomas oculares, aunque son menos efectivos en la obstrucción nasal, prefiriéndose estos frente a los sedativos por su favorable relación riesgo/beneficio¹².

A

Los antihistamínicos H1 tópicos intranasales (*azelastina*, *emedastina*, *epinastina*, *levocabastina* y *olopatadina*) tienen un efecto rápido sobre los síntomas, son más eficaces para la congestión nasal que los antihistamínicos orales y más efectivos para los síntomas oculares, sin embargo, son menos eficaces para la congestión nasal que los glucocorticoides intranasales (GCIN), y han demostrado una reducción de los síntomas y mejoría de la calidad de vida frente a placebo, sin más efectos secundarios relevantes que un sabor amargo¹².

A

Los GCIN (*budesónida*, *ciclesonida*, *fluticasona*, *mometasona* y *triamcinolona*) son fármacos muy eficaces para reducir los síntomas nasales y oculares, incluso en administración intermitente, y son superiores a los antihistamínicos orales o al *montelukast*. Pueden tener algunos efectos adversos menores, como la epistaxis o la cefalea, y no se ha demostrado efecto relevante sobre el eje hipotálamo-pituitario ni sobre el crecimiento en niños¹².

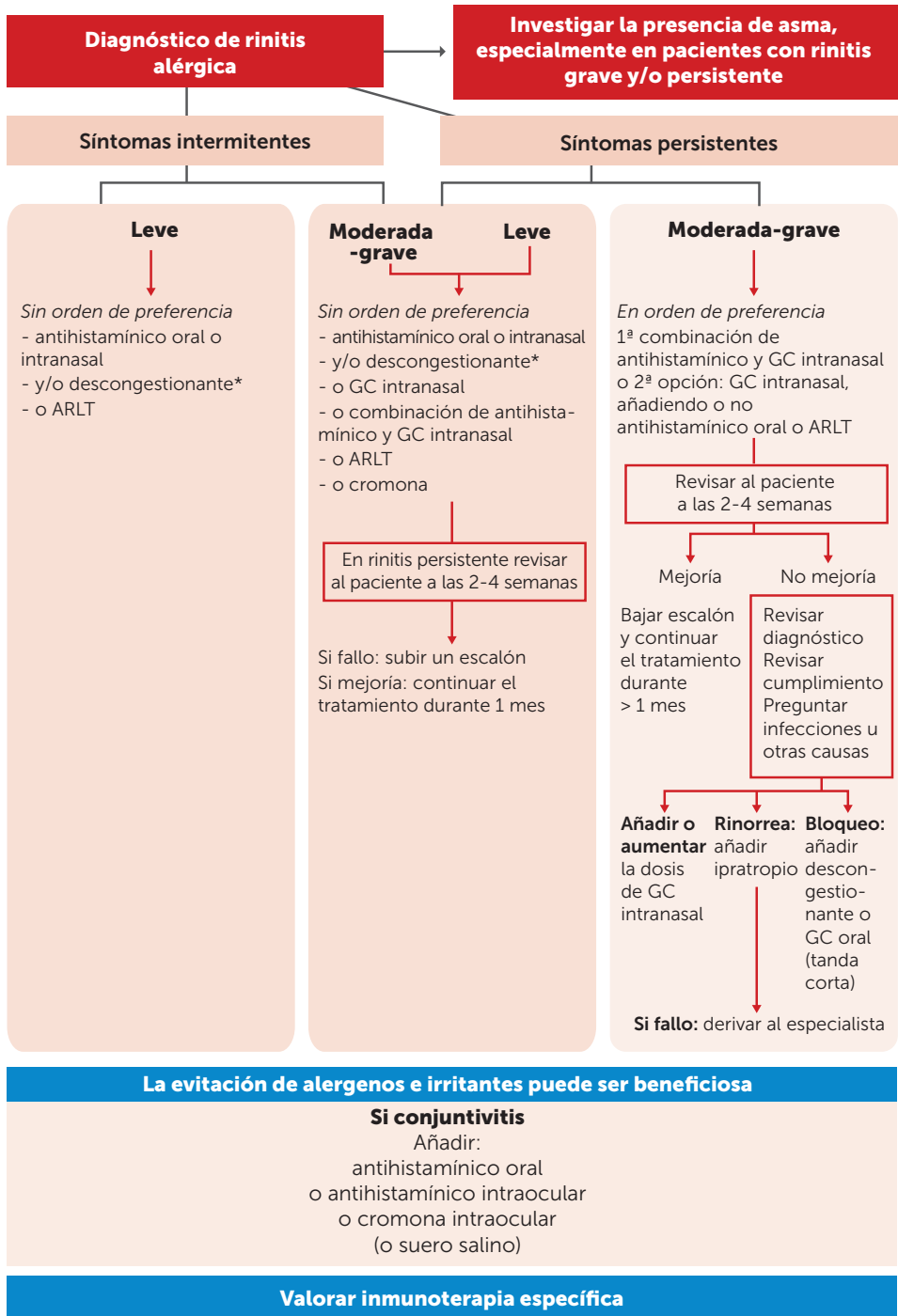
A

La combinación en un solo dispositivo de un glucocorticoide y un antihistamínico intranasal (*propionato de fluticasona* y *azelastina* o *furoato de mometasona* y *olopatadina*) ha demostrado un efecto rápido y más eficaz que la administración de GCIN o antihistamínicos intranasales en monoterapia, con el único efecto adverso relevante de su sabor amargo. Se recomienda en los casos más graves o no controlados o como tratamiento de segunda línea ante un fracaso de la monoterapia^{12,55-57}.

A

Montelukast ha demostrado de forma consistente reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida comparado con el placebo, aunque en menor medida que los GCIN y en un grado equivalente al de los antihistamínicos orales, con buenos datos de seguridad. No se recomienda como monoterapia ni como primera línea de tratamiento¹².

A

**FIGURA 6.2. Algoritmo de tratamiento de la rinitis alérgica^{1,52,53}.**

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides. *En periodos de tiempo cortos, habitualmente menos de 5 días.

GEMA5.5

Los descongestionantes, tanto orales como intranasales, han demostrado ser eficaces para reducir la congestión nasal a corto plazo, pero los efectos adversos superan a los beneficios, sobre todo en presencia de otras comorbilidades, por lo que no se recomiendan de forma generalizada. Los descongestionantes intranasales usados más de 5 días podrían provocar rinitis medicamentosa¹².

B

Los glucocorticoides orales o parenterales pueden mejorar los síntomas de la RA, pero sus efectos adversos sobre el eje hipotálamo-hipofisario, el crecimiento y el sistema musculoesquelético, aparato digestivo, control de la glucemia, de la tensión arterial y sobre el estado emocional desaconsejan su indicación de forma rutinaria¹².

B

Las cromonas intranasales (*cromoglicato* y *nedocromil*) han demostrado eficacia para reducir los estornudos, la rinorrea y la congestión nasal con pocos efectos adversos, aunque de forma menos eficaz que los GCIN¹².

A

Los anticolinérgicos intranasales (*bromuro de ipratropio*) reducen la rinorrea, aunque presentan ciertos efectos adversos como la irritación nasofaríngea, el dolor de cabeza, la sequedad nasal u oral. Se recomiendan para mejorar la rinorrea excesiva, añadidos a los GCIN¹².

B

El anticuerpo monoclonal dirigido contra la IgE, *omalizumab*, ha demostrado reducir los síntomas y el uso de medicación de rescate, así como mejorar la calidad de vida en comparación a placebo, con un riesgo bajo de reacciones locales en el lugar de la inyección o de anafilaxia. Podría considerarse su uso como tratamiento añadido en casos graves no controlados o para disminuir el riesgo de anafilaxia en tratamiento con vacunas alérgicas, aunque por el momento no tiene indicación para la RA en ficha técnica¹².

A

La inmunoterapia con alérgenos es eficaz y coste-efectiva en el tratamiento de la RA causada por pólenes y ácaros, en adultos y en niños, tanto en su forma de administración subcutánea, como en la oral (sublingual). Puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la frecuencia de aparición de asma y previniendo nuevas sensibilizaciones, y es eficaz para tratar conjuntamente los síntomas del asma y la rinitis¹².

A

Otras opciones de tratamiento con eficacia demostrada son la combinación de varias medidas de evitación de alérgenos de interior, añadidas al tratamiento farmacológico de base¹².

A

Los principios del tratamiento de la rinitis en niños son los mismos que en los adultos, pero hay que tener especial cuidado con los efectos adversos. Las dosis deben ser las adecuadas y, en algunos casos, hay que considerar la edad del paciente para ciertos fármacos⁶⁰⁻⁶².

D

6.5 Rinosinusitis. Poliposis nasal

La rinosinusitis crónica (RSC) se define como la inflamación de la nariz y los senos paranasales, y se caracteriza por al menos dos síntomas, uno de los cuales debe ser obstrucción nasal y/o rinorrea, y/o dolor/presión facial y/o pérdida parcial/total del olfato durante más de 12 semanas⁶³. Se distinguen dos fenotipos de RSC, con (RSCcPN) o sin (RSCsPN) pólipos nasales; que presentan diferencias en el perfil inflamatorio y en la respuesta terapéutica^{63,64}.

D

La prevalencia de la RSC en Europa es de 10,7 %⁶⁵.

C

Los pacientes con RSC tienen un riesgo 3,5 veces superior de padecer asma⁵, y constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma⁶⁶. La enfermedad respiratoria exacerbada por *ácido acetilsalicílico* o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o EREA, que asocia asma, RSCcPN e intolerancia a AINE, condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico de la enfermedad⁶⁷. Existe un 7-15 % de prevalencia de EREA en los pacientes con asma que aumenta con su mayor gravedad⁶⁸.

A

Por el contrario, la presencia de RSC con o sin pólipos nasales en los pacientes con asma grave puede considerarse un predictor de mejor respuesta al tratamiento con fármacos biológicos (menos exacerbaciones, mejor función pulmonar y mejor control) frente a los que no presentan la comorbilidad⁶⁹.

C

La gravedad de la RSC puede evaluarse mediante escala visual analógica, endoscopia nasal para valorar el tamaño de los pólipos y/o cuestionarios validados para evaluar la calidad de vida como el SNOT-22^{63,70}.

B

Las pruebas de imagen no añaden valor al diagnóstico endoscópico⁷¹ y deben reservarse para la planificación quirúrgica (tomografía computarizada), sospecha de complicaciones o tumor nasosinusal (resonancia magnética)⁷².

B

El tratamiento médico de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) se basa en la utilización de GCIN (*beclometasona*, *mometasona*, *fluticasona*, *budesónida*) de forma continua y prolongada (fig. 6.3)⁷³. No se ha demostrado una mayor eficacia de un principio activo frente a otro, aunque sí de las dosis altas respecto a las bajas⁷⁴⁻⁷⁶.

A

Los glucocorticoides orales en ciclos de corta duración (*prednisona*, *metilprednisolona* o *deflazacort*, de 2 a 4 semanas) asociados a glucocorticoides intranasales mejoran significativamente la congestión nasal y el tamaño de los pólipos⁷⁷.

A

La cirugía endoscópica nasosinusal debería realizarse en los casos en los que el tratamiento médico no logre el control adecuado de la enfermedad^{78,79}.

B

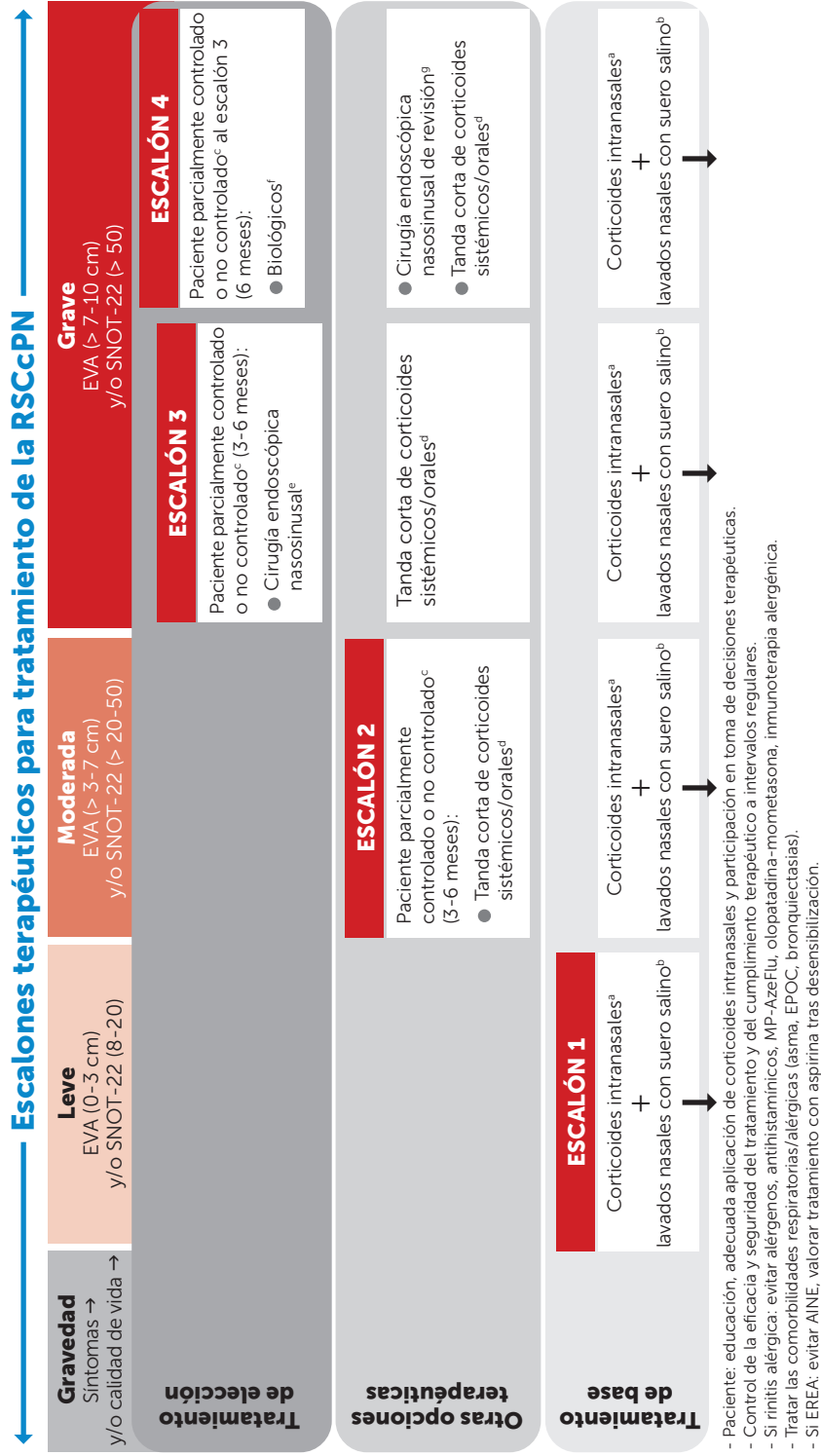


FIGURA 6.3. Algoritmo de tratamiento de la poliposis nasosinusal (PN), basado en el Consenso POLINA⁷³.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EVA: escala visual analógica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.
^aEn spray, gotas o lavados. ^bLavados con solución salina isotónica o lactato de Ringer. ^cVer criterios POLINA para el control de RSCcPN (Figura 13.6). ^dCiclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg /kg/día. ^eApertura de senos paranasales afectados. ^fPosible elección según endotipo. ^gValorar cirugía más radical/extendida según consenso entre médico y paciente.

Tras la cirugía, deben emplearse GCIN para prevenir las recidivas y mejorar los resultados⁸⁰. La necesidad de intervenciones quirúrgicas de revisión depende de la intervención quirúrgica previa y del tratamiento médico posquirúrgico, siendo más alta en la EREA^{49,81}.

B

Un adecuado control médico/quirúrgico de la RSC mejora los parámetros clínicos y funcionales del asma^{82,83}.

A

Otras opciones de tratamiento asociadas al uso de GCIN que han demostrado cierta eficacia son: *montelukast* (sobre todo en pacientes alérgicos o EREA)⁸⁴ y *claritromicina*⁸⁵.

B

Hasta un 40 % de los pacientes presenta un mal control de la enfermedad⁸⁶, evidenciando la necesidad de identificar fenotipos específicos que permitan predecir el éxito terapéutico⁶¹. Estudios recientes con diferentes anticuerpos monoclonales, como *omalizumab* (anti-IgE)^{87,88}, *mepolizumab*^{89,90}, *dupilumab* (anti-IL4-R alfa)⁹¹⁻⁹³, *tezepelumab* (anti-TSLP)⁹⁴ y *depemokimab* (anti-IL5)⁹⁵ han demostrado una disminución del tamaño de los pólipos nasales, **mejoría en** los síntomas nasales incluyendo el olfato y de la calidad de vida. *Mepolizumab*, *dupilumab*, *tezepelumab* y *depemokimab* han demostrado una reducción de la indicación de cirugía^{89,93-95}. Recientemente, se ha autorizado en la Unión Europea el uso del tratamiento biológico con *dupilumab*⁹³, *mepolizumab*⁹⁶ y *omalizumab*⁸⁸ en pacientes con RSCcPN grave en los que el tratamiento farmacológico y/o la cirugía nasosinusal no consiguieron un control adecuado de la enfermedad.

A

El uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la RSCcPN se debe considerar en aquellos pacientes resistentes al tratamiento médico apropiado (principalmente glucocorticoides intranasales y orales) y tras el fracaso de al menos una CENS⁹⁷⁻¹⁰¹ tal y como recoge la Tabla 6.4 según el consenso POLINA⁷³. No obstante, es necesario realizar estudios en condiciones de práctica clínica y análisis de registro de pacientes que permitan establecer mejor su efectividad, así como la duración del tratamiento y su coste-efectividad. En el futuro, se debería disponer de biomarcadores que identifiquen las características clínicas e inflamatorias de los candidatos a recibirlos.

Tabla 6.4. Criterios para la indicación de fármacos biológicos en el tratamiento de la poliposis nasal propuesta en el Consenso POLINA⁷³.

Criterios POLINA para el uso de biológicos

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales **bilateral grave^a**
intervenida previamente mediante CENS^b



+ como mínimo **1** criterio adicional

Criterios adicionales	Valores
Inflamación tipo 2	Eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l, y/o eosinófilos tisulares ≥ 10 células/campo, y/o IgE total sérica > 100 UI/ml
Pérdida importante del olfato	EVA > 7 cm o hiposmia grave/anosmia (olfatometría)
Necesidad de corticoides orales o contraindicación	≥ 2 ciclos en el último año ^c
Asma y/o EREA concomitante	Corticoides inhalados de forma continuada

^a EVA > 7 cm y/o SNOT-22 > 50 . ^b Cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) con apertura de senos paranasales > 6 meses.

^c Ciclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg /kg/día.

EVA: escala visual analógica. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. IgE: inmunoglobulina E. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.

Recomendaciones

6.1. Se recomienda clasificar la rinitis alérgica en función de su duración en intermitente y persistente, y en función de su gravedad, en leve, moderada y grave.	R1
6.2. El diagnóstico de rinitis se establece por criterios clínicos y pruebas de alergia.	R1
6.3. En un paciente con asma se debería investigar la presencia de rinitis y rinosinusitis crónica con poliposis nasal y viceversa, para planificar una estrategia de tratamiento integral.	R1
6.4. Para el tratamiento de la rinitis alérgica se recomienda el empleo de antihistamínicos orales de segunda generación y/o tópicos nasales, de glucocorticoides intranasales o de su asociación en caso de falta de respuesta o enfermedad moderada a grave.	R1
6.5. En pacientes con alergia (adultos y niños) adecuadamente seleccionados se recomienda el tratamiento de la rinitis alérgica mediante inmunoterapia con extractos alérgénicos.	R1
6.6. En los pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal se recomienda la administración de glucocorticoides intranasales de forma continuada. El uso de ciclos cortos de glucocorticoides orales está indicado en los casos graves y en exacerbaciones.	R1

6.7. En pacientes con un mal control de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal a pesar del tratamiento médico máximo se recomienda plantear la opción quirúrgica, seguida de tratamiento posquirúrgico con glucocorticoides intranasales.

R1

Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in Collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 8-160.
2. Navarro AM, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 (Suppl 2): 7-13.
3. Valero A, Ferrer M, Baró E, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, et al. Discrimination between Moderate and Severe Disease May Be Used in Patients with Either Treated or Untreated Allergic Rhinitis. *Allergy*. 2010; 65(12): 1609-13.
4. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody PM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6(Suppl 1): S22-209.
5. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen T, Keil T, et al. Asthma in Adults and Its Association with Chronic Rhinosinusitis: The GA2LEN Survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67(1): 91-8.
6. Pols DH, Wartna JB, van Alphen EI, Moed H, Rasenberg N, Bindels PJE, et al. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131869.
7. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-Allergic Rhinitis: Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72(11): 1657-65.
8. Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(5): 321-9.
9. Ojeda, P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, and investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. "Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(3): 151-64.
10. Bercedo Sanz A, Martínez-Torres A, López-Silvarrey Varela A, Pellegrini Belinchón FJ, Aguinaga-Ontoso I, González Díaz C, et al. Prevalence and time trends of symptoms of allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis in Spanish children. Global Asthma Network (GAN) study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023 Sep 1;51(5):1-11.
11. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal T, et al. Estimate of the Total Costs of Allergic Rhinitis in Specialized Care Based on Real-World Data: The FERIN Study. *Allergy*. 2017; 72(6): 959-66.
12. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8(2): 108-352.
13. Gendo K, Larson EB. Evidence-Based Diagnostic Strategies for Evaluating Suspected Allergic Rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004; 140(4): 278-89.
14. Supakthanasiri P, Klaewsongkram J, Chantaphakul H. Reactivity of Allergy Skin Test in Healthy Volunteers. *Singapore Medical Journal*. 2014; 55(1): 34-6.
15. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(1): 1-12.
16. Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In Vivo Diagnosis of Allergic Diseases-Allergen Provocation Tests. *Allergy* 2015; 70(4): 355-65.
17. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo PC, et al. Local Allergic Rhinitis Is an Independent Rhinitis Phenotype: The Results of a 10-Year Follow-up Study. *Allergy*. 2018; 73(2): 470-8.
18. Valero A, Navarro AM, Cuvillo A del, Alobid I, Benito JR, Colás C, et al. Position Paper on Nasal Obstruction: Evaluation and Treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(2): 67-90.
19. Heffler E, Landi M, Caruso C, Fichera S, Gani F, Guida G, et al. Nasal Cytology: Methodology with Application to Clinical Practice and Research. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48(9): 1092-106.
20. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews K, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinology*. 2017; Supp 54(26): 1-30.

21. International Rhinitis Management Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy*. 1994; 49(19 Suppl): 1-34.
22. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological Characterization of the Intermittent and Persistent Types of Allergic Rhinitis. *Allergy*. 2005; 60(3): 350-53.
23. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy*. 2017; 72: 1306-16.
24. Montoro J, Cuvillo A del, Mullol J, Molina X, Bartra J, Dávila I, et al. Validation of the Modified Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Severity Classification in Allergic Rhinitis Children: The PEDRIAL Study. *Allergy*. 2012; 11: 1437-42.
25. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadagno E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(2): 359-65.
26. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology*. 2017; 55(1):34-8.
27. Cuvillo A Del, Sastre J, Colás C, Navarro AM, Mullol J, Valero A. Adaptation to Spanish and Validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) Questionnaire. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 May 28:0.
28. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al. Validation of the MASK-Rhinitis Visual Analogue Scale on Smartphone Screens to Assess Allergic Rhinitis Control. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(12):1526-33.
29. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008; 372: 1049-57.
30. Rondon C, Bogas G, Barrionuevo E, Blanca M, Torres MJ, Campo P. Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy*. 2017; 72(1): 24-34.
31. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1230-38.
32. Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martínez-Cócerca C, Murio C, Rico P, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 167-72.
33. Cuvillo A del, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. *Rhinology*. 2010; 48: 201-5.
34. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy*. 2014; 69: 1515-21.
35. Oka A, Matsunaga K, Kamei T, Sakamoto Y, Hirano T, Hayata A, et al. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2(2): 172-8.
36. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(4): 233-8.
37. Amat F, Vial A, Pereira B, Petit I, Labbe A, Just J. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy*. 2011; 27: 493624.
38. Siroux V, Ballardini N, Soler M, Lupinek C, Boudier A, Pin I, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy*. 2018; 73: 1447-58.
39. Cui L, Yin J. Association of serum specific IgE levels with asthma in autumn pollen-induced allergic rhinitis: A retrospective analysis. *J Asthma*. 2019; 56: 505-11.
40. Toppila-Salmi S, Chanoine S, Karjalainen J, Pekkanen J, Bousquet J, Siroux V. Risk of adult-onset asthma increases with the number of allergic multimorbidities and decreases with age. *Allergy*. 2019; 74(12): 2406-16.
41. Siroux V, Boudier A, Nadif R, Lupinek C, Valenta R, Bousquet J. Association between asthma, rhinitis, and conjunctivitis multimorbidities with molecular IgE sensitization in adults. *Allergy*. 2019; 74: 824-7.
42. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 86-93.
43. Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(11): 597-603.
44. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García G, Aguinagua I, González C, Morales M, et al. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *An Pediatr Barc Spain*. 2005; 62: 229-36.

45. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy*. 2008; 63(3): 292-8.
46. De Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67: 582-7.
47. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med*. 2006; 6(Suppl 1): S3.
48. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma*. 2006; 43(1): 1-7.
49. Calus L, van Bruaene N, Bosteels C, Dejonckheere S, van Zele T, Holtappels G, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9: 30.
50. Boulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 1441-7.
51. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 663-9.
52. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(9): 932-7.
53. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013; 68(5): 569-79.
54. Yu CL, Huang WT, Wang CM. Treatment of allergic rhinitis reduces acute asthma exacerbation risk among asthmatic children aged 2-18 years. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Oct 25. pii: S1684-1182(18)30451-1.
55. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, Tantry SK. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Jul 3; 40(4): 261-72.
56. Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta CF, Tantry SK. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Sep 1; 40(5): 301-10.
57. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124(2): 171-8.e2.
58. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5): 1282-9.
59. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica GW, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(4): 369-77.
60. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW, et al. Paediatric Rhinitis: Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013; 68(9): 1102-16.
61. Izquierdo-Dominguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative Analysis of Allergic Rhinitis in Children and Adults. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13(2): 142-51.
62. Izquierdo-Dominguez A, Jauregui I, Cuvillo A del, Montoro J, Davila I, Sastre J, et al. "Allergy Rhinitis: Similarities and Differences between Children and Adults. *Rhinology*. 2017; 55(4): 326-31.
63. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50: 1-12.
64. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 22.
65. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011; 66: 1216-23.
66. Schwartz BS, Pollak JS, Bandeen-Roche K, Hirsch AG, Lehmann AE, Kern RC, et al. Sinus inflammation and chronic rhinosinusitis are associated with a diagnosis of new onset asthma in the following year. *Allergy*. 2023 Oct; 78(10): 2659-68.
67. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Med Kaunas Lith*. 2008; 44: 257-65.
68. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 676-81.

69. Wechsler ME, Scelo G, Larenas-Linnemann DES, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, et al. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Feb 1;209(3):262-272.
70. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. Rhinoconjunctivitis Committee, Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology, Rhinology and Allergy Commission, Spanish Society of Otorhinolaryngology, SEAI-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(Suppl 1): 1-58.
71. Wuister AMH, Goto NA, Oostveen EJ, de Jong WU, van der Valk ES, Kaper NM, et al. Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150: 359-64.
72. Shahizon AMM, Suraya A, Rozmnan Z, Aini AA, Gendeh BS. Correlation of computed tomography and nasal endoscopic findings in chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia*. 2008; 63: 211-5.
73. Alobid I, Castillo Vizuet JA, Colás Sanz C (coords.). Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello; 2023.
74. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, Staudinger H, Danzig M. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 ; 116(6): 1275-81.
75. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, Salo S, Sørderstrøm T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126(6): 606-12.
76. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochr Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011993.
77. Zhang Y, Wang C, Huang Y, Lou H, Zhang L. Efficacy of Short-Term Systemic Corticosteroid Therapy in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Am J Rhinol Allergy*. 2019; 33: 567-76.
78. Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4: 871-6.
79. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochr Database Syst. Rev*. 2014;(12):CD006991.
80. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3: 788-94.
81. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, Kumar N, Robertson A, Farboud A, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open* 2015; 5: e006680.
82. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, Skedinger M, Stjärne P, NAFS Study Group. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 146(5): 834-41.
83. Cao Y, Hong H, Sun Y, Lai Y, Xu R, Shi J, et al. The effects of endoscopic sinus surgery on pulmonary function in chronic rhinosinusitis patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276(5): 1405-11.
84. Wentzel JL, Soler ZM, de Young K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27: 482-9.
85. Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9: 545-55.
86. Van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017; 72: 282-90.
87. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, de Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 131: 110-6.e1.
88. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605. Epub 2020 Jun 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):416. PMID: 32524991.
89. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4): 1024-31.e14.

90. Gevaert P, van Bruaene N, Cattaert T, van Steen K, van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 989-95.
91. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 142(7): 698-9.
92. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2020; 75(1): 148-157.
93. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394(10209): 1638-50.
94. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med.* 2025 Mar 27;392(12):1178-1188.
95. Gevaert P, Desrosiers M, Cornet M, Mullol J, De Corso E, Keles Turel N, et al. Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials. *Lancet.* 2025 Feb 28;S0140-6736(25)00197-7.
96. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct; 9(10): 1141-53.
97. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. 2020. *Rhinology.* 2020; 58(Suppl S29): 1-464.
98. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar; 11(3): 213-739.
99. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 12; 3(3): CD013513.
100. Naclerio R, Baroody F, Bachert C, Bleier B, Borish L, Brittain E, et al. Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 May; 8(5): 1532-49.e1.
101. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020 Apr; 69(2): 178-86.



7.

Asma grave no controlada

7.1 Conceptos y definiciones

El **asma grave** se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA; véase capítulo 2.5). Incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados¹.

D

Se asocia a un mayor consumo de recursos económicos en comparación con el asma moderada o leve²⁻⁴.

C

El **asma grave no controlada (AGNC)** ha recibido múltiples y variados nombres y no existe un acuerdo unánime para su denominación.

Se define como AGNC cuando la enfermedad persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevada/ β_2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera GCS de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración)⁵. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características (tabla 7.1):

- Test de Control del Asma (ACT) < 20 o Cuestionario de Control del Asma (ACQ) $> 1,5$.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de GCO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada $[FEV_1/FVC] < 0,7$ o $FEV_1 < 80\%$ del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV_1 sea superior al 80%).

D

Tabla 7.1. Asma grave no controlada: definición y control

Se define como aquella enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA/LAMA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses del mismo periodo.

La falta de control se objetiva por:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV₁/FVC < 0,7 o FEV₁ < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV₁ sea superior al 80 %).

Es importante descartar los factores externos que pueden contribuir a un mal control antes de definir el AGNC (apartado 7.2.2)⁶⁻¹⁰.

D

Algunos estudios constatan una prevalencia del AGNC entre el 3 y el 4 % de la población asmática^{11,12}.

C

El AGNC puede ser corticodependiente o con insensibilidad a glucocorticoides en mayor o menor intensidad¹³⁻¹⁵.

D

Se entiende que un AGNC es **corticodependiente** cuando precisa para su control tratamiento continuo con GCO o parenterales e **insensible a glucocorticoides** cuando cursa con un FEV₁ ≤ 75 % que no mejora significativamente (≤ 15 %) tras tratamiento con prednisona vía oral, 40 mg/día durante dos semanas^{16,17}.

D

7.2 Diagnóstico y evaluación

Ante la sospecha de AGNC, es recomendable realizar una evaluación sistemática, preferiblemente en centros o unidades especializadas en asma, mediante un abordaje multidisciplinar, siguiendo un algoritmo diagnóstico de decisión secuencial por pasos^{6,18-21} (fig. 7.1).

C

Dicho abordaje multidimensional ha mostrado buenos resultados clínicos y ser coste-efectivo²²⁻²⁴.

C

7.2.1 Confirmación del diagnóstico de asma

Se estima que entre un 12 y un 30 % de los pacientes con sospecha de AGNC no tienen asma^{6,25-27}.

C

Se comprobará que el diagnóstico de asma ha sido realizado de forma correcta y, en caso de duda, se realizarán pruebas dirigidas a demostrar de forma

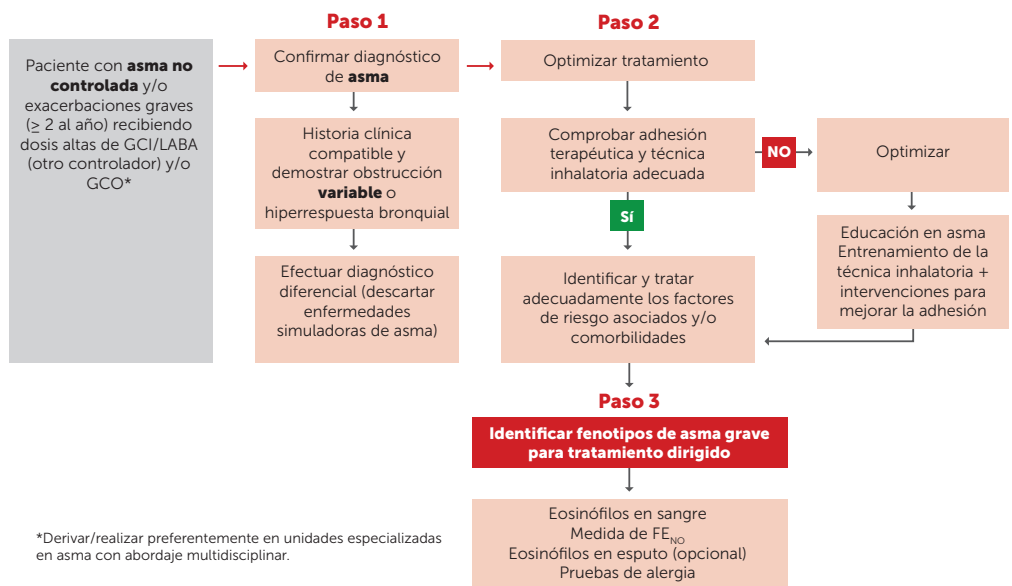


FIGURA 7.1. Algoritmo diagnóstico de decisión secuencial por pasos en el abordaje del AGNC.

objetiva la obstrucción de la vía aérea, la variabilidad y/o la hiperrespuesta bronquial (HRB) (véase Capítulo 2.2). Si no es posible confirmar el diagnóstico, hay que excluir otras enfermedades simuladoras de asma mediante el uso racional y progresivo de las pruebas complementarias resumidas en la tabla 7.2.

7.2.2 Identificación de factores externos

Es preciso identificar y evaluar determinados factores que son ajenos a la propia enfermedad y que por sí mismos pueden contribuir al mal control. Se pueden agrupar en:

- **Factores relacionados directamente con el paciente: adhesión terapéutica y técnica inhalatoria.** Entre un 50-80 % de los casos de AGNC están ocasionados por una inadecuada adhesión o por una deficiente técnica de inhalación^{12,25,28}.

Por ello, se deberá evaluar siempre la adhesión (preferiblemente mediante cuestionarios validados o información de retirada de fármacos en la farmacia comunitaria) y la técnica inhalatoria (comprobación directa) (véase Capítulo 3.4).

- **Factores relacionados con comorbilidades y agravantes.** Diversas enfermedades o procesos, cuando coinciden con asma, pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad. Se ha constatado que el 92 % de los pacientes con AGNC padece al menos una de estas, siendo más prevalentes que las que presentan los pacientes sin AGNC¹⁰.

Tabla 7.2. Diagnóstico diferencial en el asma: enfermedades simuladoras de asma y sus correspondientes pruebas diagnósticas

Diagnóstico diferencial	Pruebas diagnósticas
<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad orgánica vía superior- Colapso dinámico de la vía aérea- Obstrucción bronquial	<ul style="list-style-type: none">- Espirometría con asa inspiratoria- Tomografía computarizada (TC) en inspiración/ espiración de vía superior- Fibrobroncoscopia
<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción laríngea inducible (OLI)	<ul style="list-style-type: none">- Laringoscopia/vídeo-estroboscopia durante la crisis o tras provocación con metacolina o tras ergometría
<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema)	<ul style="list-style-type: none">- TC de tórax- Pletismografía y difusión CO
<ul style="list-style-type: none">- Bronquiolitis obliterante	<ul style="list-style-type: none">- TC de tórax en inspiración/espiración- Pletismografía/atrapamiento aéreo- Biopsia transbronquial/pulmonar
<ul style="list-style-type: none">- Disneas funcionales/síndrome de hiperventilación	<ul style="list-style-type: none">- Cuestionario de hiperpercepción (de Nijmegen)- Valoración psicológica
<ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia cardíaca izquierda	<ul style="list-style-type: none">- TC de tórax- Electrocardiograma/ecocardiograma
<ul style="list-style-type: none">- Bronquiectasias- Fibrosis quística- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)	<ul style="list-style-type: none">- TC de tórax- Test del sudor/estudio genético- IgE total y específica a <i>Aspergillus</i>/precipitinas
<ul style="list-style-type: none">- Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA)- Eosinofilias pulmonares	<ul style="list-style-type: none">- ANCAp/Biopsia de órgano(s) afectado(s)- Fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar)

La tabla 7.3 resume las comorbilidades más referenciadas, así como las pruebas necesarias para su evaluación, confirmación diagnóstica y abordaje terapéutico^{18,20,21,29,30}.

D

- **Factores relacionados con desencadenantes de exacerbaciones.** Se tratará de identificar si existe exposición a factores que favorecen las exacerbaciones (véase tabla 1.3), particularmente: tabaquismo activo y pasivo, e-cigarillo, inhalación de marihuana, exposición a alérgenos (ácaros, pólenes, hongos, epiteliol, cucarachas, etc.), contaminación del aire en interiores y exteriores, agentes ocupacionales, mohos y productos químicos nocivos, medicamentos como los β -bloqueantes no cardiosselectivos, antiinflamatorios no esteroideo (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{18,20}.

C

Se ha descrito, así mismo, falta de respuesta por abuso de SABA (por regulación a la baja de los receptores β_2 e incremento de la HRB)^{31,32}.

B

Tabla 7.3. Comorbilidades y agravantes más comunes en asma, sus correspondientes pruebas diagnósticas y su tratamiento

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad nasosinusal	Rinoscopia/endoscopia nasal Estudio de imagen de senos (TC/RM)	Glucocorticoides intranasales Lavados nasales/antileucotrienos Cirugía endonasal
Reflujo gastroesofágico	pH-metría/manometría esofágica Ensayo terapéutico con IBP EDA (endoscopia digestiva alta)	Consejos higiénico-dietéticos Inhibidores de la bomba de protones Intervención quirúrgica
Obesidad	IMC	Pérdida de peso Cirugía bariátrica
Síndrome de apnea del sueño (SAHS)	Polisomnografía	CPAP Pérdida de peso si procede
Psicopatología (ansiedad, depresión)	Evaluación por psicólogo/psiquiatra	Psicoterapia/tratamiento específico
Fibromialgia	Valoración reumatológica	
Disnea funcional	Cuestionarios específicos (Cuestionario de Nijmegen)	Psicoterapia Reeducación respiratoria
Obstrucción laríngea inducible (OLI)	Laringoscopia en la crisis o provocación con: metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniatría Tratamiento de comorbilidades: reflujo
Fármacos: AINE, β -bloqueantes no selectivos, IECA	Historia clínica	Sustitución
Tabaco y otros tóxicos inhalados	Interrogatorio	Deshabitación

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal.

7.2.3 Establecimiento del fenotipo

La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto^{19,33} (véase apartado 7.3). En la actualidad no se dispone de biomarcadores específicos para cada fenotipo/endotipo³⁴.

C

El periodo de seguimiento mínimo, por parte de un especialista o unidad especializada en asma para aceptar el diagnóstico de AGNC, será de 6 meses^{8,18,21}.

D

7.3 Fenotipos del asma grave no controlada

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han ido descubriendo y refinando los fenotipos de AGNC³⁵⁻⁴³. Se define fenotipo como una característica observable del asma grave que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado endotipo. Es importante

B

diferenciar fenotipo de comorbilidades, ya que estas coexisten con el AGNC pero su tratamiento es diferente.

B

Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con AGNC constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicaciones pronósticas^{7,44-46}.

D

Los estudios basados en análisis bioestadísticos de agrupaciones de casos, atendiendo a la historia natural, patobiología, características clínicas (edad, inicio, síntomas alérgicos, afectación de vía respiratoria superior, índice de masa corporal [IMC], enfermedad respiratoria exacerbada por *ácido acetilsalicílico* [EREA]), función pulmonar, biomarcadores (eosinófilos en sangre y esputo, Inmunoglobulina E [IgE], fracción de óxido nítrico exhalado [FE_{NO}], neutrófilos en esputo inducido) y respuesta terapéutica han identificado la existencia de diferentes fenotipos^{19,33,47-50}. Se han definido 2 patrones inflamatorios: T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2. En la práctica clínica destacan 3 fenotipos de AGNC con implicaciones en la decisión terapéutica:

C

- Asma T2 alérgica.
- Asma T2 eosinofílica.
- Asma no T2 (tabla 7.4).

C

No obstante, ambos fenotipos T2 suelen mostrar cierto grado de superposición.

C

Tabla 7.4. Fenotipos de asma grave			
Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina Tezepelumab Termoplastia

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

7.3.1 Asma alérgica (T2)

Supone un 40-50 % de las asmas graves y tiene una base atópica, orquestada por la activación de las células T *colaboradoras* tipo 2 (Th2), la producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. Una variante especialmente grave de la misma la constituye la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Cursan con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. La periostina (una proteína de la matriz celular inducida por la IL-13), que puede medirse en la sangre y las secreciones bronquiales, y la fracción de óxido nítrico exhalado son buenos biomarcadores de la variante T2 “elevada”⁵¹⁻⁵⁴. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición a este.

C

7.3.2 Asma eosinofílica (T2)

Estudios poblacionales indican que es el fenotipo predominante en asma grave con prevalencias que van desde el 40% al 83%⁵⁵⁻⁵⁹. Se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Pueden cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Un subgrupo desarrolla EREA. Aunque su prevalencia de atopia es menor, la IgE y la FE_{NO} pueden estar elevadas. En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico. Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo T2 mediado por la alergia⁶⁰⁻⁶³.

C

La GINA 2019 considera la posibilidad de inflamación refractaria de tipo 2 si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos mientras el paciente está tomando GCI a dosis altas o GCO a diario²⁰:

D

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu l$, y/o $FE_{NO} \geq 20ppb$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2 \%$, y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

D

7.3.3 Asma No T2

Cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica, ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de FE_{NO} y una pobre respuesta a los glucocorticoides. Se puede acompañar de limitación crónica del flujo aéreo con importante atrapamiento y, frecuentemente, el antecedente de tabaquismo^{64,65}. Se debe tener en cuenta que los biomarcadores de la inflamación de fenotipo T2 (eosinófilos en la sangre, eosinófilos en el esputo y FE_{NO}) a menudo son suprimidos por los GCO. En nuestra opinión, se debe repetir la determinación de eosinófilos en sangre y FE_{NO} hasta 3 veces (por ejemplo, cuando el asma empeora, antes de administrar GCO), antes de asumir que el asma no es de fenotipo T2.

C

7.4 Tratamiento

7.4.1 Medidas generales

Educación del asma. Esta no se diferencia de la habitualmente recomendada para el resto de la población asmática (véase Capítulo 3.5). No obstante, se extremarán las pertinentes medidas de evitación, de deshabitación tabáquica, con especial énfasis en constatar, de manera objetiva, una adecuada adhesión terapéutica y técnica inhalatoria. Se dispone en la actualidad de diversos dispositivos para la monitorización remota del cumplimiento^{66,67}.

A

Tratamiento farmacológico de base. De acuerdo con los criterios de inclusión que definen al AGNC, los pacientes estarán recibiendo un tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas y se aconseja añadir, por lo menos, un tercer fármaco controlador, habitualmente *tiotropio*⁶⁸⁻⁷⁰ (véase Capítulo 3.2).

B

Tratamiento de las comorbilidades. En el caso de haberse confirmado la existencia de una comorbilidad o agravante, se iniciarán las oportunas medidas terapéuticas (tabla 7.3)^{18,20,29,30}.

D

7.4.2 Tratamiento dirigido según fenotipo

Los pacientes con AGNC, en función del mecanismo fisiopatológico subyacente (asma T2 o no T2) y de la presencia o ausencia de distintos marcadores inflamatorios, se clasifican en los fenotipos antes descritos (véase apartado 7.3).

Los marcadores de inflamación de fenotipo T2 pueden estar suprimidos por el tratamiento con GCO, por lo que se recomienda que la determinación de estos se realice preferiblemente previamente al inicio de terapia con GCO o con la menor dosis posible de estos y, al menos en tres ocasiones (por ejemplo, durante una exacerbación), antes de asumir que un paciente presenta un asma del fenotipo no T2. En los pacientes corticodependientes es importante comprobar los valores históricos.

En la presente guía se propone un algoritmo de tratamiento guiado por el fenotipo (fig. 7.2 y tabla 7.5); se muestran los diferentes anticuerpos monoclonales disponibles para el tratamiento del AGNC, junto a sus principales características.

7.4.2.1 Tratamiento del asma T2

Atendiendo al nivel de eosinófilos en sangre o esputo y a la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes se elegirá uno de los anticuerpos monoclonales disponibles (fig. 7.2)²¹.

D

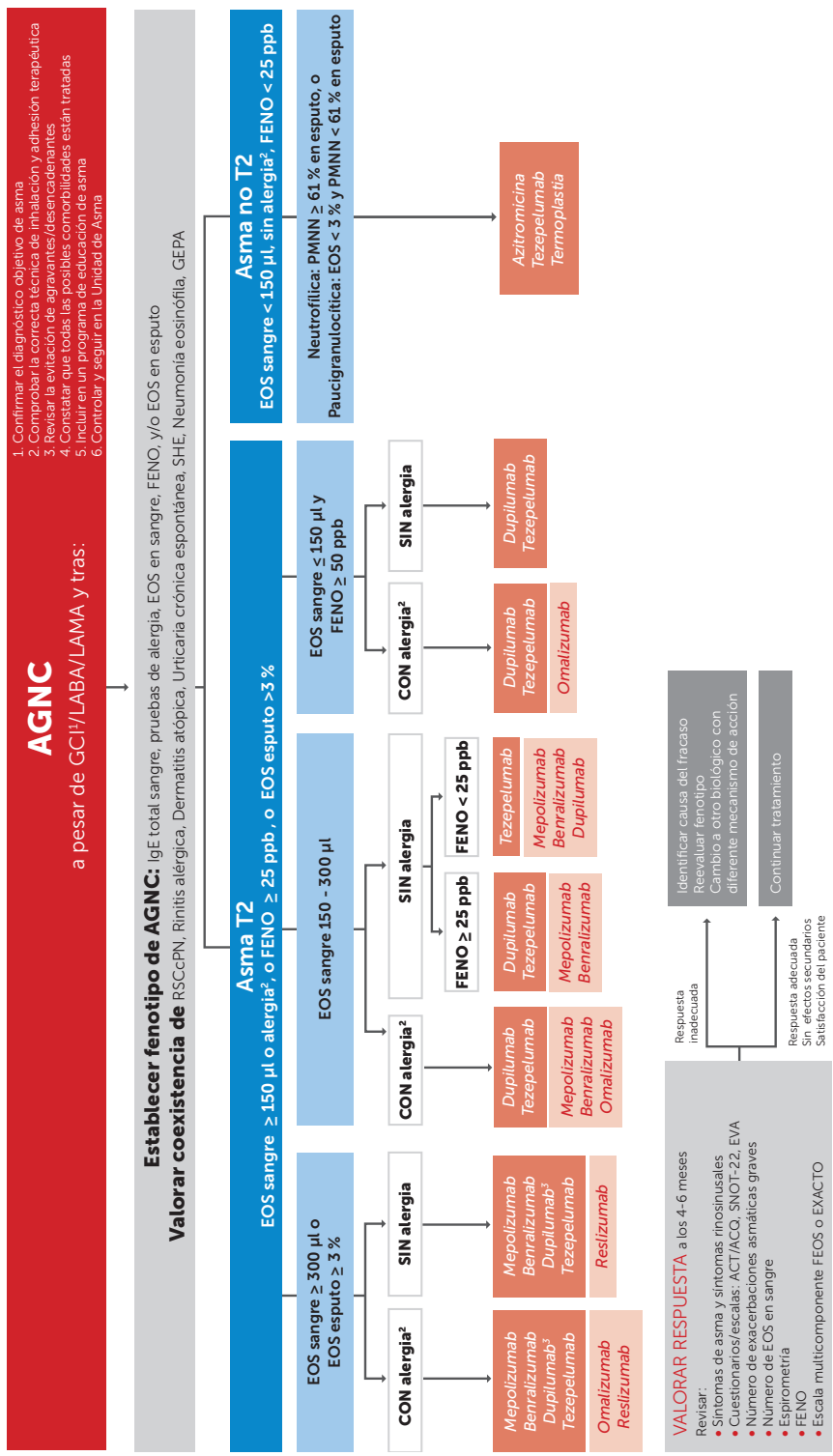
Tabla 7.5. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características					
Biológico (AGNC)	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos ("frecuentes" según ficha técnica)	Administración
Omalizumab	≥ 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con IgE entre 30-1500 UI/ml y con FEV ₁ < 80 %	Se une a la 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 ECA. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE Posible en domicilio
Mepolizumab	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA. 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 Posible en domicilio
Reslizumab	≥ 18 años con asma grave eosinofílica 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	Se une 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 Fcα 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) Posible en domicilio

IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea. IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eo: eosinófilo; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista β2 adrenérgico de acción larga; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoide oral; CPK: creatinofosfocinasa. TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

(cont.)

Tabla 7.5. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características					
Biológico (AGNC)	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos ("frecuentes" según ficha técnica)	Administración
Dupilumab	≥ 6 años con asma grave con marcadores T2 (Eos ≥ 300 o FENO ≥ 50 ppb) o corticodependiente.	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto anti IL-4 e IL-13)	Reducción de exacerbaciones graves del 50 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en EAC. Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sangre transitoria (4-13 %)	Dosis inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/ 2 semanas (asma grave eosinofílica/T2) 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada Posible en domicilio. La posología en pacientes entre 6 y 11 años está descrita en el apartado 7.5.
Tezepelumab	Indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en ≥ 12 años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas más LABA y/o LAMA que hayan presentado dos o más exacerbaciones que requirieran tratamiento con glucocorticoides orales o sistémicos o que resultaran en hospitalización en el último año.	Anticuerpo monoclonal humano (IgG2λ) dirigido contra la TSLP, citocina del grupo de las alarminas, derivada del epitelio celular.	Reducción significativa de las exacerbaciones (66-71%) y la hiperrespuesta bronquial, mejoría en función pulmonar, control de la enfermedad y calidad de vida. También es eficaz cuando el recuento de eosinófilos en sangre < 150 células/μl y FE _{NO} < 25 ppb.	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, artralgias, erupción cutánea.	210 mg por vía subcutánea cada 4 semanas. Posible en domicilio.

IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea. IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eo: eosinófilo; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista β2 adrenérgico de acción larga; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoide oral; CPK: creatinofosfocinasa. TSLP: linfopoyetina estromal tímica.



(cont.)

Notas

Definiciones

AGNC: asma que precisa tratamiento con escalones terapéuticos 5-6 según la GEMA y presenta ≥ 1 de los siguientes criterios:

- ACT < 20 o ACQ ≥ 1.5 .
- ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (GCO) de ≥ 3 días de duración en el año previo.
- ≥ 1 ingreso hospitalario por agudización asmática en el año previo.
- FEV₁ ≤ 80 % de esperado.

Inflamación refractaria de tipo 2: ≥ 1 de los siguientes criterios mientras el paciente usa dosis altas de glucocorticoides inhalados o bien GCO diarios:

- ≥ 150 eosinófilos por microlitro en sangre.
- FE_{NO} ≥ 25 ppb/ul (American Thoracic Society Committee).
- ≥ 2 % de eosinófilos en esputo.
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

Los pacientes que requieren mantenimiento con glucocorticoides orales también pueden tener una inflamación subyacente de tipo 2. Sin embargo, los GCO a menudo suprimen los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 (eosinófilos en sangre, eosinófilos en esputo y FE_{NO}). Por lo tanto, si es posible, estas pruebas se deben realizar antes de comenzar un curso corto o tratamiento de mantenimiento con GCO, o cuando el paciente esté con la dosis más baja posible de GCO.

Umbral de eosinofilia en sangre: al menos una determinación de más de 300 Eo/μl en el último año. En pacientes tratados con glucocorticoides sistémicos de forma crónica o recientemente pueden aparecer cifras bajas de eosinófilos. En este caso puede ser de utilidad revisar valores históricos.

corticoides sistémicos de forma crónica o recientemente pueden aparecer cifras bajas de eosinófilos. En este caso puede ser de utilidad revisar valores históricos.

Umbral de FE_{NO}: El punto de corte se establece en 25 ppb. No obstante, se debe considerar que la medida de FE_{NO} puede verse alterada por la toma reciente de glucocorticoides sistémicos y la dosis total de glucocorticoides inhalados, por la edad y tabaquismo (niveles más bajos en fumadores). Si aparecen niveles altos de FE_{NO}, verificar que el paciente se autoadministra correctamente la medicación inhalada (adhesión terapéutica y técnica inhalatoria).

Respuesta a fármaco biológico. Se define por:

- Puntuación en ACT superior o igual a 20 o cambio significativo en relación a puntuación basal (≥ 3 puntos).
- Ausencia de ingresos hospitalarios o visitas a urgencias.
- Reducción de las exacerbaciones en más de un 50 %.
- Supresión del uso de glucocorticoides orales o disminución significativa de la dosis (≥ 50 %).

Elección entre monoclonales

El orden en que aparecen los biológicos en el esquema, cuando coinciden en una indicación, obedece solo al tiempo que llevan comercializados.

En la elección deben considerarse: el recuento de eosinófilos en sangre, la función pulmonar, el uso de glucocorticoides orales de mantenimiento, la presencia de comorbilidades: poliposis nasal/EREA, urticaria crónica, dermatitis

atópica y enfermedades asociadas a asma (granulomatosis eosinofílica con poliangitis, neuromonía eosinofílica, ABPA, esofagitis eosinofílica).

- Benralizumab (mayor eficacia ≥ 300 eos./μl): pacientes con mala función pulmonar, poliposis, glucocorticoides orales de mantenimiento y dificultad para acceder a unidad de asma por largos desplazamientos.
- Reslizumab (mayor eficacia ≥ 400 eos./μl): mejora la función pulmonar. No se ha demostrado que sea eficaz para reducir la dosis de GCO. Administración intravenosa.
- Mepolizumab (su indicación es a partir de 150 Eo/μl, pero mayor eficacia ≥ 500 eos./μl): indicado en pacientes con ≥ 150 Eo/μl si existen valores históricos de ≥ 300 Eo/μl. Se ha demostrado que permite reducción o retirada de GCO.
- Dupilumab (mayor eficacia ≥ 300 Eo/μl y/o FE_{NO} ≥ 50 ppb): mejora la función pulmonar, la poliposis nasal y la dermatitis grave. Se ha demostrado que permite reducción o retirada de GCO y aumenta los valores de eosinófilos. La administración es quincenal.

Para elegir entre fármacos con potencial eficacia en un determinado paciente, se deben considerar también criterios de posología, preferencias del paciente y costes.

La termoplastia está indicada en pacientes sin enfisema/bronquiectasias/atelectasias ni comorbilidades importantes, sin tratamiento con anticoagulantes o inmunosupresores y que no presenten infecciones recurrentes. La FEV₁ debe ser mayor de 40 % y no debe haber contraindicación para broncofibroscopia con sedación.

Tratamiento anti-IgE: omalizumab

Anticuerpo monoclonal bloqueante de la IgE, con más de 15 años de experiencia en práctica clínica, que ha demostrado su eficacia en los ensayos aleatorizados controlados (EAC), reduciendo las exacerbaciones graves, la intensidad de los síntomas, el uso de GCI inhalados y en la mejoría de la calidad de vida⁷²⁻⁷⁶.

A

Está indicado en AGNC alérgica con sensibilización a alérgenos perennes en pacientes ≥ 6 años con valores de IgE total entre 30-1.500 UI. La dosis varía en función del nivel de IgE y del peso corporal y la vía de administración es subcutánea (sc) cada 2 o 4 semanas.

B

Estudios posteriores, realizados en práctica clínica habitual, han mostrado disminución de exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida y reducción de GCO⁷⁷, independientemente del estado basal de los biomarcadores analizados⁷⁸ o el número de eosinófilos⁷⁷.

B

La supresión de omalizumab tras un periodo prolongado (5 años) es posible en algunos casos, pero debe realizarse de forma paulatina, individualizada y consensuada con el paciente, monitorizando estrechamente el control del asma⁷⁹⁻⁸¹.

C

Se han comunicado buenos resultados con omalizumab en la ABPA^{82,83}, pero no existen EAC por el momento.

B**Tratamiento anti-IL-5/IL-5R α** **Mepolizumab**

Anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-5 circulante. En los EAC ha demostrado disminución de exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μ l en sangre en el año previo o con ≥ 150 / μ l en el momento del tratamiento, pero con valores históricos elevados^{83,85}. Un análisis *post hoc* mostró una mayor reducción de exacerbaciones (70 %) en el grupo con más de 500 eosinófilos/ μ l⁸⁶. Asimismo, ha resultado ser eficaz en la reducción de la dosis de GCO en pacientes en tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides sistémicos⁸⁷⁻⁸⁹. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica ≥ 6 años, a dosis de 100 mg SC cada 4 semanas ≥ 12 años y de 40 mg SC cada 4 semanas entre 6-11 años.

A

Los estudios efectuados en práctica clínica habitual⁹⁰ y los de extensión a largo plazo confirman la efectividad mostrada en los ensayos clínicos y constatan un perfil favorable de seguridad y un efecto estable y duradero^{91,92}.

C

Se ha demostrado la efectividad de este fármaco en pacientes con respuesta parcial a omalizumab⁹³.

C

El mepolizumab también ha recibido la aprobación para el tratamiento del síndrome hipereosinofílico (SHE). En pacientes adolescentes y adultos con SHE grave, el fármaco consiguió una reducción del porcentaje de pacientes con exacerbaciones (empeoramiento de síntomas o incremento en el recuento de Eos, que requerían escalado de otros tratamientos) y disminución de las exacerbaciones anuales (el estudio de extensión abierto confirmó los resultados del estudio aleatorizado)^{94,95}.

B

Reslizumab

Anticuerpo monoclonal frente a IL-5, que ha mostrado una reducción significativa de las exacerbaciones y mejoría en las variables de control actual en asma grave con ≥ 400 eosinófilos/ μl ⁹⁶⁻⁹⁸. La eficacia es independiente de la sensibilización alérgica⁹⁹. Un estudio *post hoc* demostró el efecto ahorrador de GCO en asma corticodependiente¹⁰⁰. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica ≥ 18 años a dosis de 3 mg/kg IV cada 4 semanas.

A

Algunos estudios efectuados en muestras pequeñas de casos, en los que habían fracasado otros anticuerpos monoclonales (*omalizumab* y *mepolizumab*), mostraron mejoría tras la administración de reslizumab^{101,102}. Los estudios a 2 años demuestran un perfil favorable de seguridad¹⁰³.

C

Benralizumab

Anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de la IL-5 impidiendo su activación e induce la eliminación directa (por citotoxicidad celular mediada por Ac) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK; por lo que se conoce como efecto antieosinófilo. En los EAC pivotales realizados en AGNC eosinofílica, ha demostrado reducción de exacerbaciones graves, mejoría de la función pulmonar (FEV_1) y una disminución de los síntomas de asma^{104,105}, particularmente en los pacientes con eosinófilos $\geq 300/\mu\text{l}$ o con $\geq 150/\mu\text{l}$ que recibían GCO de mantenimiento. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica ≥ 18 años a dosis de 30 mg sc cada 4 semanas las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas.

A

También ha demostrado reducción significativa de dosis de GCO e incluso retirada de estos^{106,107}.

A

En los estudios de fase III se identificaron varios factores clínicos basales asociados con mayor respuesta: uso de GCO, antecedente de poliposis nasal, función pulmonar reducida basada en $\text{FVC} < 65\%$ y exacerbaciones frecuentes^{43,108-111}.

C

Estudios de seguimiento a 2 y 5 años validan los resultados de eficacia y seguridad^{112,113}.

B

Estudios posteriores, realizados en práctica clínica habitual, han mostrado disminución de exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida y reducción de GCO¹¹⁴.

B

Depemokimab

Anticuerpo monoclonal de acción ultraprolongada con una afinidad aumentada para la unión a la IL-5. Administrado cada seis meses, en estudios de fase 3A ha demostrado reducir las exacerbaciones de forma significativa comparado con placebo en pacientes con AGNC¹¹⁵.

A**Tratamiento anti-IL4/IL-13****Dupilumab**

Anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al receptor α de la IL-4, produciendo bloqueo tanto de la IL-4 como de la IL-13. Los EAC efectuados inicialmente mostraron una reducción de exacerbaciones, mejoras en la calidad de vida, del control de síntomas y de la función pulmonar (FEV_1), en pacientes con asma moderada a grave no controlada en mayores de 12 años. Estas mejoras también se observaron en pacientes con eosinófilos en sangre periférica entre 150 y 300/ μ l con $FE_{NO} \geq 25$ ppb, si bien fue mayor en los pacientes con ≥ 300 / μ l y/o $FE_{NO} \geq 50$ ppb¹¹⁶⁻¹¹⁸. Posteriores estudios han ampliado su indicación a pacientes ≥ 6 años con AGNC que cursan con recuentos altos de eosinófilos y/o FE_{NO} ¹¹⁹.

A

También ha demostrado descenso de GCO y retirada de estos en pacientes corticodependientes¹²⁰, y una mejor respuesta en los casos con mayores valores de eosinófilos y FE_{NO} ^{118,121}. El estudio VESTIGE (n = 109) mostró una reducción significativa de los niveles de FE_{NO} y del número de tapones mucosos bronquiales y un incremento, cercano a la significación estadística, del volumen pulmonar¹²².

A

El efecto sobre reducción de exacerbaciones, función pulmonar y reducción de GCO se mantiene en el tiempo, según un estudio de extensión de casi 3 años¹²³.

A

Estudios de extensión de tres años de seguimiento confirman un perfil favorable de seguridad^{123,124}. En cuanto a efectos adversos, cabe destacar que los pacientes tratados con dupilumab presentaron eosinofilia en un porcentaje de casos con recuento superior a 3.000 cél/ μ l, si bien no hubo repercusión clínica. En estos estudios la hipereosinofilia transitoria no modificaba la respuesta al tratamiento^{118-120,123}.

B**Tratamiento anti-linfopoyetina estromal tímica (TSLP)****Tezepelumab**

Anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), citocina del grupo de las alarminas, derivada del epitelio bronquial. A dosis de 210 mg por vía subcutánea cada 4 semanas reduce significativamente las exacerbaciones (66-71%) y la hiperrespuesta bronquial¹²⁵,

A

mejora la función pulmonar, el control de la enfermedad y la calidad de vida, independiente de los niveles basales de biomarcadores de inflamación T2 (FE_{NO}, eosinofilia periférica, IgE), sin lograr una reducción significativa de la dosis de GCO^{126,127}.

A

Estudios de extensión confirman la efectividad mostrada en los ensayos clínicos y constatan un perfil favorable de seguridad¹²⁸.

C

7.4.2.2 Tratamiento del asma no T2

En los pacientes en los que no hay evidencias de la presencia de marcadores de inflamación T2, se deberá optar por otras alternativas terapéuticas.

Tezepelumab

Si bien proporciona una reducción de la tasa de exacerbaciones graves más intensa cuanto mayor es el recuento de eosinófilos en sangre y los valores de FE_{NO} en el momento basal, también es eficaz cuando el recuento de eosinófilos en sangre < 150 células/μl y FE_{NO} < 25 ppb. Por lo tanto, es el único fármaco biológico que por el momento demuestra eficacia en el asma no T2¹²⁶.

B

Azitromicina

Dado su efecto inmunomodulador, los macrólidos han sido probados en el asma, con resultados dispares^{60,129,130}. El estudio AMAZES^{131,132} constató que *azitromicina*, administrada a dosis de 500 mg vo 3 veces a la semana durante 48 semanas, reducía las exacerbaciones y mejoraba la calidad de vida independientemente del fenotipo inflamatorio.

B

Se recomienda una indicación individualizada en pacientes con AGNC con triple terapia con fenotipo no T2, en especial si presentan frecuentes agudizaciones^{20,30}.

B

Termoplastia bronquial

Procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial, la [membrana basal y el depósito de colágeno](#) mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia^{133,134,135}.

C

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 exacerbaciones¹³⁶⁻¹⁴⁰. La eficacia sobre la reducción de crisis se mantiene tras 5 y 10 años de aplicar el procedimiento^{133,141,142}.

B

Constituye una opción terapéutica a considerar en pacientes con AGNC con fenotipos no subsidiarios de tratamiento con anticuerpos monoclonales o en

D

los que estos hayan fracasado, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica y se aplique en centros con experiencia.

D

Glucocorticoides sistémicos

En algunos pacientes con AGNC hay que recurrir de forma repetida a los GCO en situaciones de exacerbación. Los pacientes que requieren ciclos de GCO no están exentos de padecer efectos adversos, y el hecho de recibir ≥ 4 ciclos de GCO en un año o > 30 días al año, aumenta el riesgo de padecerlos^{143,144}.

C

Se define como tratamiento crónico con glucocorticoides sistémicos (antiguamente conocida como corticodependencia) cuando se administran durante 6 meses al año (independientemente de la dosis) o cuando la dosis anual acumulada es ≥ 1 g de prednisona o equivalente (independientemente de la duración del tratamiento)¹⁴⁵. El consenso multidisciplinar español sobre glucocorticoides sistémicos de 2022 estableció además en ≤ 5 mg/día de prednisona o equivalente el punto de corte de dosis bajas¹⁴⁵.

D

Su uso, a la mínima dosis necesaria y durante el menor tiempo posible, debe reservarse como último recurso para los casos en los que no se alcance el control con otras opciones terapéuticas¹⁴⁶. En este caso, se contemplarán las medidas de prevención o tratamiento de sus posibles efectos adversos.

C

Algunos estudios con diseños poco robustos, efectuados en muestras pequeñas de casos, observaron que la administración de *triamcinolona depot* IM (glucocorticoide fluorado), en pacientes con asma corticodependiente, en comparación con los GCO habituales, proporcionaba una significativa reducción de las exacerbaciones, un incremento de la función pulmonar y menos efectos secundarios^{147,148}. Sin embargo, no están exentos de efectos adversos y su farmacocinética es totalmente desconocida.

C

Recomendaciones para la retirada de glucocorticoides orales

Algunos estudios han mostrado que el uso de los GCO no es infrecuente^{149,150}.

C

Se ha observado una relación dosis-respuesta significativa entre el uso crónico de GCO y el riesgo de complicaciones¹⁵¹.

Ante todo paciente en tratamiento con GCO debe realizarse una adecuada monitorización y manejo de los posibles efectos secundarios. En la tabla 7.6 se muestra un protocolo para ello¹⁵².

C

En un reciente consenso Delphi de expertos¹⁵³ los autores realizaron una serie de recomendaciones respecto al uso de GCO:

D

- Minimizar el uso de GCO en la mayor medida posible.

D

Tabla 7.6. Protocolo de monitorización de efectos secundarios de los glucocorticoides sistémicos

Osteoporosis	Talla anual. Valorar riesgo de fracturas. Densitometría previa al tratamiento con GCS y al año: <ul style="list-style-type: none">• Si DMO baja, repetir al año.• Si DMO normal, repetir a los 2-3 años.
Insuficiencia suprarrenal	Si uso de GCS durante más de 2 semanas seguidas o 3 acumuladas en los 6 meses previos: <ul style="list-style-type: none">• Valorar síntomas.• Realizar determinación de cortisol basal (8-9 a.m.).
Oftalmológicos	Revisión oftalmológica anual. Revisión temprana (si cataratas y/o factores de riesgo para glaucoma).
Cardiovasculares	Calcular riesgo según índice de Framingham. Perfil lipídico al mes de inicio del tratamiento con GCS, repetir cada 6-12 meses.
Hiperglucemia	Glucemia cada 3-6 m en el primer año y después anual.
Infecciones/neumonías	Alertar al paciente para que acuda al médico en caso de fiebre y/o síntomas de infección. Vigilancia microbiológica. Cultivos de esputo seriados.

DMO: densidad de masa ósea; GCS: glucocorticoides sistémicos.
Modificado de Liu *et al.*, 2013¹⁵².

- Una dosis anual acumulada de 0,5 o 1 g sería indicativa de un mal control del asma. **D**
- Los médicos de Atención Primaria que prescriben al menos 3 ciclos de GCO/año para un paciente deben considerar la derivación a un especialista. **D**
- En todos aquellos pacientes que hayan recibido una dosis acumulada de GCO superior a 2 g en el último año, debe realizarse un estudio de cortisol plasmático a las 8 de la mañana cuando se quiera reducir la dosis de GCO por debajo de 5 mg/día. **D**
- Cuando no hay otra alternativa, se consideraría aceptable una dosis ≤ 5 mg/día de prednisona (o equivalente). **D**

En lo que concierne al descenso de la dosis de GCO en los pacientes que inician tratamiento biológico, se considera que: **D**

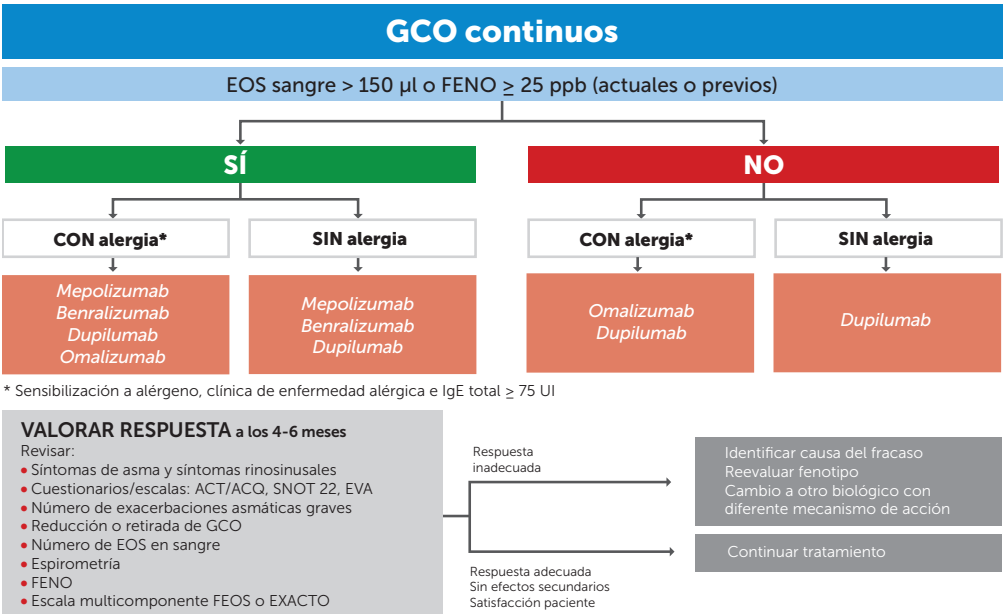
- La reducción inicial desde dosis altas de GCO (por ejemplo, > 20 mg/d) puede realizarse más rápido (por ejemplo, 10 mg/semana o reducciones del 30 al 50 % cada 2 a 4 semanas). Disminuir de 2,5 a 5 mg cada 0,5 a 2 semanas hasta la que se alcance la dosis fisiológica (por ejemplo, 5-10 mg/d), y luego se debe realizar un descenso más lento (1-2,5 mg cada 1-2 semanas). **D**

- Cuando falla una reducción de la dosis de 5 mg/semana, se recomienda una reducción más lenta y más baja. Se debe intentar una reducción de la dosis de 1 mg/semana. **D**
- Si se presentan síntomas leves, se debe mantener la dosis actual; es probable que se resuelvan a medida que se produce la recuperación del eje endógeno. **D**
- Si se presentan síntomas intolerables, se debe volver a la dosis anterior (eficaz) y luego considerar volver a intentar la reducción gradual a un ritmo más lento. **D**

Aunque no existe un acuerdo unánime, recientemente se ha propuesto un esquema para la reducción de dosis de GCO en los pacientes que inician tratamiento con biológico¹⁵⁴. En la fig. 7.3 se muestra el algoritmo propuesto para el tratamiento del asma grave corticodependiente del adulto⁵ y en la fig. 7.4 se muestra el algoritmo propuesto para la reducción de dosis de GCO. **C**

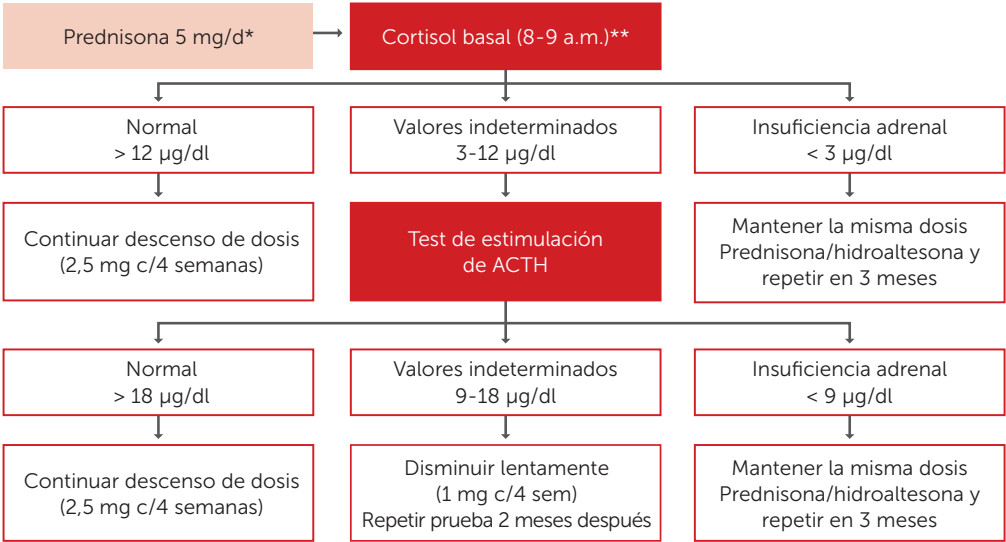
7.4.2.3 Nuevos tratamientos en investigación para AGNC

Otras nuevas moléculas como antagonistas de la IL-33 y su receptor se encuentran en estudio. De ellas, astegolimab, un anticuerpo anti-ST2, ha mostrado eficacia en reducción de exacerbaciones en poblaciones con inflamación T2 (eos > 300) y no T2 (< 300) en proporción similar¹⁵⁵. **C**



GCO: glucocorticoides orales; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma; SNOT 22: cuestionario de síntomas nasales; EVA: Escala visual analógica; FENO: fracción exhalada de óxido nítrico.

FIGURA 7.3. Tratamiento del asma grave corticodependiente del adulto (basada en parte en el Consenso SEPAR 2022)⁷¹.



*Se puede sustituir directamente por hidrocortisona 20 mg/día, preferiblemente en el desayuno.
**No tomar GCO la noche previa ni esa mañana antes de la extracción.

FIGURA 7.4. Algoritmo para evaluación de la función suprarrenal durante el descenso de dosis de GCO.

(Modificado de Menzies-Gow et al. 2022)¹⁵⁴

El bloqueo de la interleucina-33 con itepekimab condujo a una menor incidencia de eventos que indicaban una pérdida del control del asma que el placebo y mejoró la función pulmonar en pacientes con asma de moderada a grave¹⁵⁶.

C

7.4.2.4. Tratamiento combinado de asma grave y RSCcPN

Un grupo de trabajo formado por redactores de GEMA y POLINA ha identificado ocho posibles escenarios de tratamiento combinado en pacientes con asma grave (controlada o no con o sin anticuerpos monoclonales) y RSCcPN (operada o no previamente), tal y como recogen las figs. 7.5. y 7.6.¹⁵⁷.

D

7.4.2.5. Falta de respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales. Recomendaciones antes del cambio de biológico

Se estima que hasta dos terceras partes de los pacientes en tratamiento con biológico por AGNC experimentan una falta de respuesta (total o parcial), al tratamiento¹⁵⁸. En dicho escenario, la tendencia habitual del clínico es cambiar de biológico. No obstante, antes de optar por un nuevo biológico, se debería establecer la causa del fracaso, pues en función de ella se podrían derivar otras opciones terapéuticas.

C

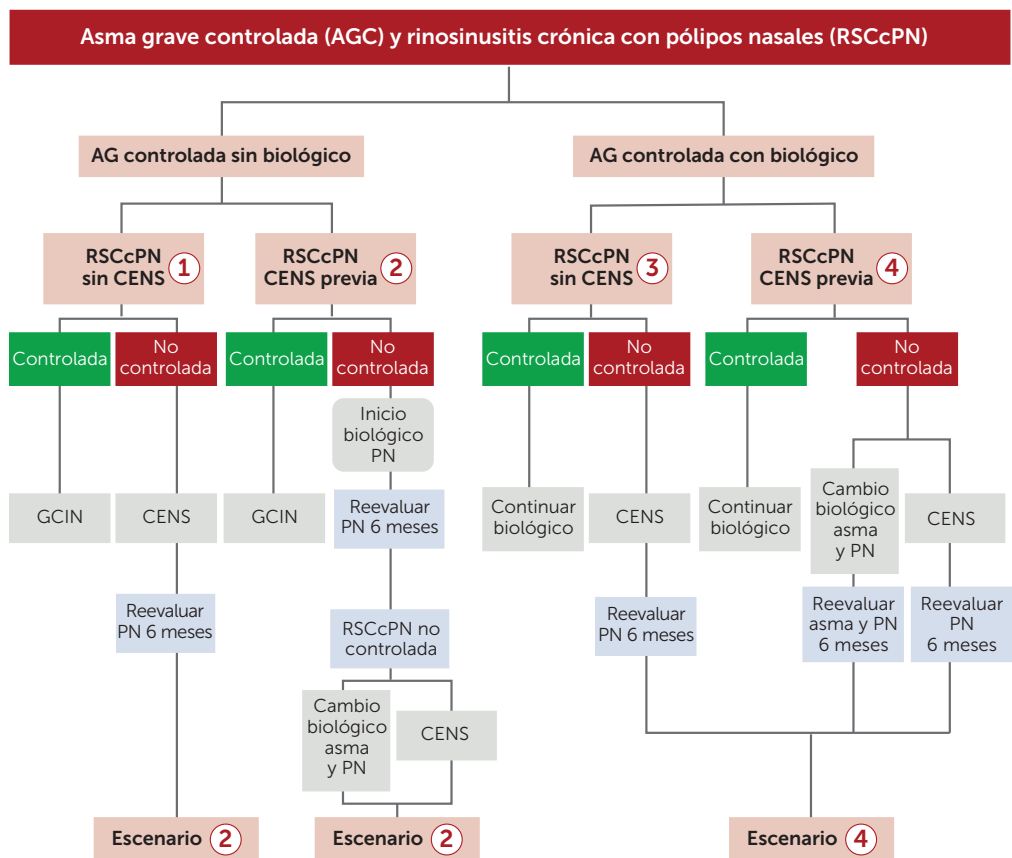


FIGURA 7.5. Tratamiento del paciente con AG controlada y RSCcPN.

Fármaco biológico con indicación en asma: omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab. Fármaco biológico con indicación en RSCcPN: dupilumab, omalizumab, mepolizumab. Se asume este esquema una vez el paciente esté bajo tratamiento óptimo según guía GEMA 5.5 y POLINA 2.0. Cirugía endoscópica nasosinusal CENS con apertura de senos paranasales según POLINA 2.0.

Se han identificado las siguientes causas de respuesta subóptima a biológico¹⁵⁹: incorrecta identificación de fenotipo T2 (probablemente la clasificación actual de fenotipos es incompleta); diferentes mecanismos T2 implicados (solapamiento asma T2 alérgica y eosinofílica), coexistencia de vías patogénicas T2 y no T2; cambios del endotipo inflamatorio; insuficiente dosis administrada de biológico; aparición de fenómenos autoinmunes (autoanticuerpos, IgG antieosinófilo, aumento de C3c); infecciones respiratorias recurrentes como causa de exacerbación (que no implicaría un fracaso del control de la inflamación eosinofílica); comorbilidades no tratadas (rinitis, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño, obstrucción laríngea inducible, obesidad, EPOC concomitante); y baja adhesión terapéutica.

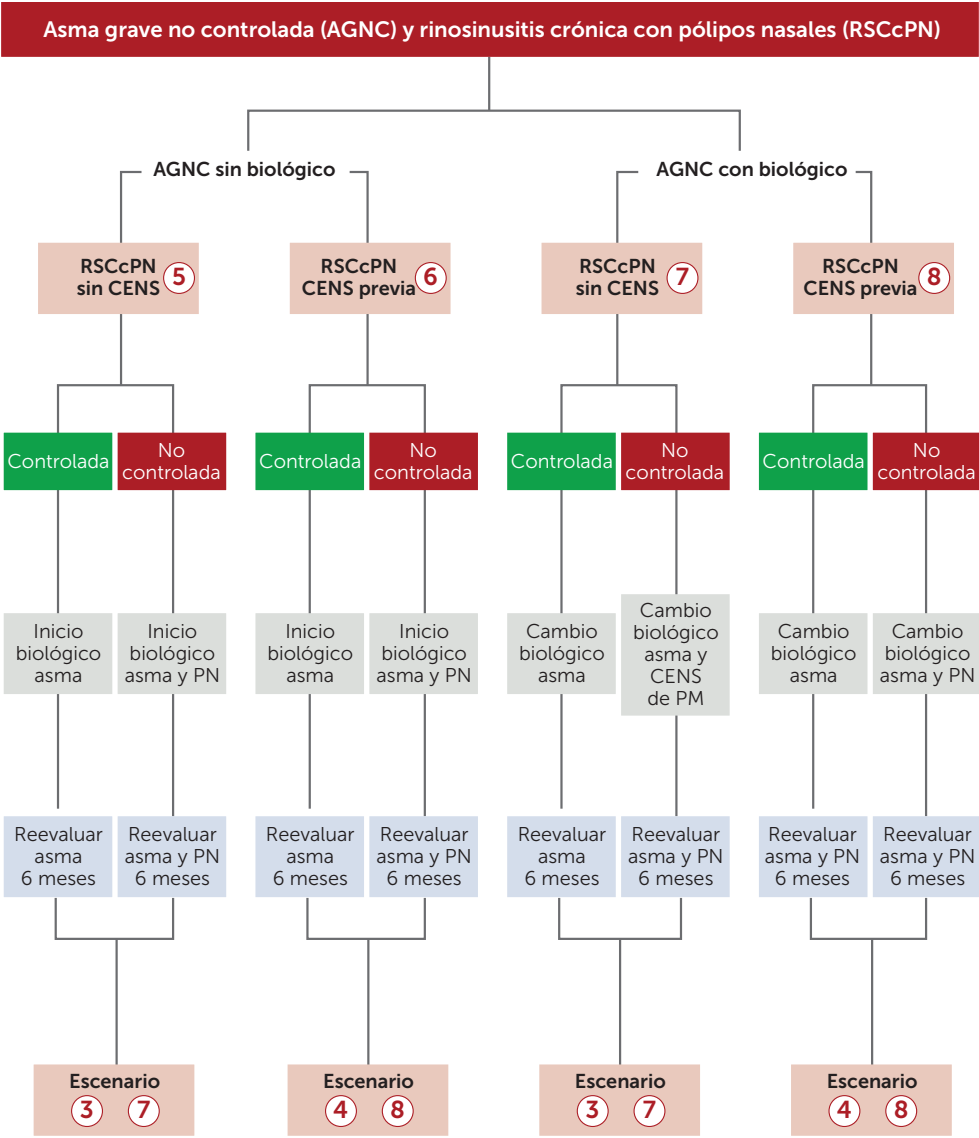


FIGURA 7.6. Tratamiento del paciente con AGNC y RSCcPN.

Fármaco biológico con indicación en asma: omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab. Fármaco biológico con indicación en RSCcPN: dupilumab, omalizumab, mepolizumab. Se asume este esquema una vez el paciente esté bajo tratamiento óptimo según guía GEMA 5.4 y POLINA 2.0 Cirugía endoscópica nasosinusal. CENS con apertura de senos paranasales según POLINA 2.0.

Tabla 7.7. Propuesta de actuación secuencial ante respuesta subóptima al tratamiento con anticuerpo monoclonal¹⁶⁰

1. Evaluar y, en su caso, corregir una baja adhesión terapéutica.
2. Identificar y tratar posibles comorbilidades.
3. Caracterizar la naturaleza de las exacerbaciones, infecciosas o inflamatorias.
4. Reevaluar el fenotipo inflamatorio.
5. Si se precisa, en función de la valoración previa, cambio a otro biológico o añadir otra opción terapéutica (azitromicina, termoplastia).

La tabla 7.7 recoge una propuesta de actuación racional en este contexto de respuesta subóptima al monoclonal¹⁶⁰.

D

7.5 Asma grave no controlada en el niño

7.5.1 Epidemiología. Definición

El asma grave pediátrica es más frecuente a partir de la edad escolar^{161,162} con una prevalencia del 2-5 %^{163,164}. Tiene una elevada morbilidad¹⁶⁵, costes¹⁶⁶ y riesgo futuro de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{167,168}.

C

Su presentación clínica y respuesta al tratamiento varía del lactante al adolescente^{169,170}.

C

En los niños con exacerbaciones graves recurrentes, como en los menores de 5 años, con o sin síntomas intercrisis, se podría considerar un AGNC en aquellos que, a pesar de un adecuado tratamiento con GCI a dosis altas, presentan:

D

- 1) ≥ 1 ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos,
- 2) ≥ 2 ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso o
- 3) ≥ 2 ciclos de GCO en el año previo¹⁷¹.

D

La definición en niños mayores de 5 años coincide con la del adulto⁶.

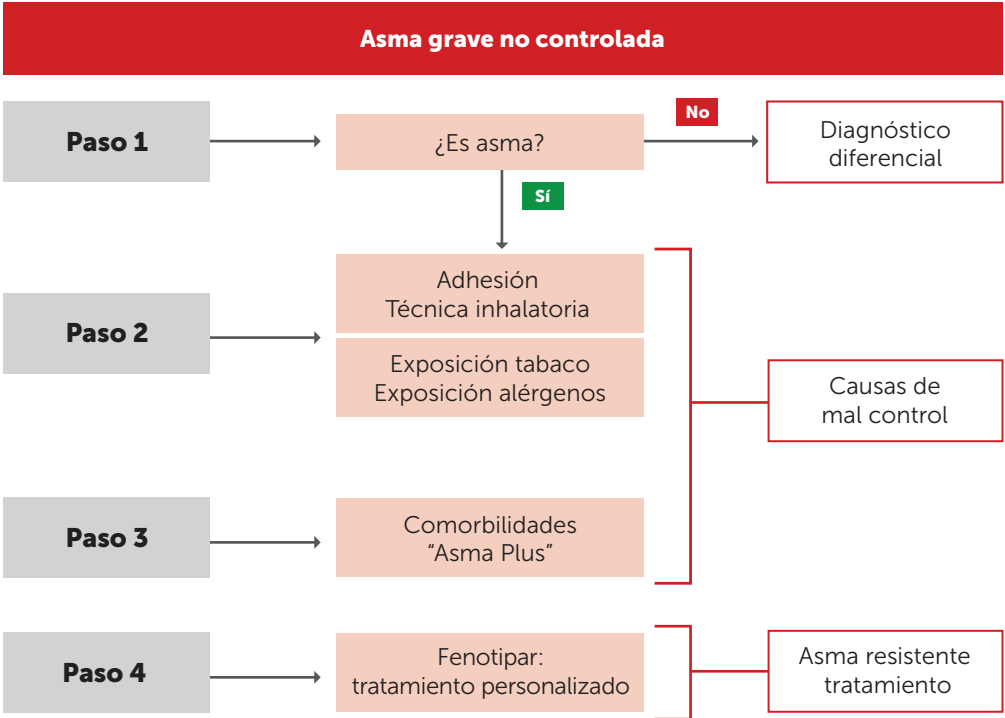


FIGURA 7.7. Asma grave no controlada en niños: evaluación escalonada.

Tabla 7.8. Enfermedades que pueden simular asma grave en niños	
<ul style="list-style-type: none">- Bronquiolitis, bronquiolitis obliterante.- Bronquitis bacteriana persistente.- Aspiración recurrente, reflujo gastroesofágico, alteraciones de la deglución.- Prematuridad y enfermedades relacionadas (displasia broncopulmonar).- Fibrosis quística.- Cuerpo extraño endobronquial.- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.- Discinesia ciliar primaria.	<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción/compresión de la vía aérea central.- Malformaciones congénitas, incluidas anillos vasculares.- Traqueobroncomalacia.- Tumor carcinoide u otros.- Masa mediastínica/nódulo linfoide.- Cardiopatía congénita.- Patología pulmonar intersticial.- Enfermedades del tejido conectivo.- Disfunción de cuerdas vocales.

7.5.2 Evaluación

Es necesaria y coste-efectiva una evaluación multidimensional, multidisciplinar y escalonada^{172,173} (fig. 7.7).

C

Hasta un 50 % de los pacientes presenta factores potencialmente evitables y/o comorbilidades asociadas responsables de su difícil control^{6,174}.

C

Confirmación diagnóstica

Hasta un 12-30 % de los pacientes con AGNC puede tener otro diagnóstico que simula los síntomas de asma⁶.

C

Es necesaria una detallada historia clínica, exploración física y la realización de una espirometría pre- y posbroncodilatación. Muchos niños con AGNC tienen una función pulmonar dentro de la normalidad¹⁷⁵, siendo necesario realizar una prueba de broncoprovocación. Además, serán necesarios otros exámenes complementarios, orientados por la sospecha clínica o presentación atípica. También, en los niños con AGNC menores de 5 años y en los no atópicos, la posibilidad de otros diagnósticos es alta (tabla 7.8).

C
D

Identificar causas de mal control

Para ello, se investigará la existencia de comorbilidades (tabla 7.3) y/o factores asociados, que son evitables e influyen en el control¹⁷⁴. Han de ser cuidadosamente evaluados: la falta de adhesión al tratamiento¹⁷⁶, una técnica de inhalación inadecuada¹⁷⁷, la exposición a alérgenos¹⁷⁸ y al humo del tabaco y otros tóxicos inhalados¹⁷⁹, así como la existencia de factores psicosociales¹⁸⁰.

C

Resistencia a los glucocorticoides

Evaluar la respuesta a los esteroides, tras la administración de un ciclo de GCO o una dosis de *triamcinolona*, puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas, como añadir *tiotropio* o anticuerpos monoclonales, en lugar de incrementar la terapia con GCO¹⁸¹.

B

Fenotipos en asma grave del niño

Su investigación es necesaria para un adecuado tratamiento personalizado. El fenotipo más común es el alérgico, siendo frecuente la existencia de polisensibilización, la asociación a otras comorbilidades atópicas (rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) y un perfil inflamatorio T2 alto (IgE elevada, eosinofilia periférica y elevación de la FE_{NO})^{161,165}.

C

Es menos frecuente el asma grave eosinofílica no alérgica y rara el asma grave neutrofílica.

C

7.5.3 Tratamiento

Los niños con AGNC, a pesar de un adecuado manejo de factores asociados y comorbilidades, son subsidiarios de incrementar el escalón terapéutico.

Glucocorticoides inhalados. Pocos niños se benefician de dosis mayores de 500 µg/ día de *propionato de fluticasona* o equivalente, que se relacionan, por otra parte, con efectos adversos¹⁸².

C

Glucocorticoides orales. No existe evidencia disponible sobre la eficacia de los GCO de mantenimiento en niños con asma tratados con GCI a dosis elevadas más LABA y/o *montelukast*. Tras la disponibilidad del *tiotropio* y de los anticuerpos monoclonales han sido relegados a un segundo escalón, por sus efectos adversos. Si son necesarios, habría que usarlos a la menor dosis y durante el menor tiempo posible y monitorizar sus efectos adversos.

D

Triamcinolona. Podría ser útil en los niños con AGNC, sobre todo en los pacientes no adherentes al tratamiento con GCO o para comprobar la sensibilidad o respuesta a esteroides¹⁸³. Sin embargo, su uso será muy restringido debido a los efectos secundarios y farmacocinética desconocida.

D

Tiotropio. Asociado a GCI/LABA en niños de 6 o más años, supone una opción para intentar alcanzar el control del asma^{184,185}, previamente al uso de anticuerpos monoclonales.

A

Omalizumab. Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de niños de 6 o más años con asma alérgica persistente moderada o grave insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA^{186,187}. Reduce las exacerbaciones, los síntomas, la dosis de GCI, el uso de medicación de rescate y mejora la calidad de vida^{76,188}.

A

Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas con dosis ajustadas a la IgE total y al peso corporal. En varios estudios realizados en práctica clínica habitual en niños con asma alérgica grave, al quinto mes de tratamiento con omalizumab se observó mejoría en el control del asma, reducción de las tasas de exacerbaciones e ingresos y de las dosis de GCI¹⁸⁹.

A

Mepolizumab. Anticuerpo monoclonal anti-IL5, eficaz en asma grave eosinofílica^{190,191}. Actualmente existe indicación para su uso en niños de 6 o más años de edad, disponiéndose de datos de seguridad y eficacia que apoyan su utilización en niños con asma grave eosinofílica, con un perfil similar al de los adolescentes y adultos^{119,191}. La dosis recomendada es de 40 mg entre los 6-11 años y 100 mg a partir de los 12 años, administrada por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

A

Dupilumab. Anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor compartido por IL-4 e IL-13, reduce las exacerbaciones, mejora la función pulmonar y disminuye la necesidad de glucocorticoides orales en el asma grave eosinofílica en adultos y adolescentes. Su eficacia también ha sido probada en niños de 6 a 11 años, con una dosis cada 2 semanas de 100 mg o 300 mg cada 4 semanas en pacientes con peso inferior a 30 kg y de 200 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas en los que tienen un peso de 30 a 60 kg y de 200 mg cada 2 semanas en un peso mayor a 60 kg¹⁹². [El tratamiento a largo plazo fue bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable](#)^{193,194}.

A
D

Tezepelumab. Es un anticuerpo monoclonal humano IgG2λ que se une específicamente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), impidiendo que interactúe con su receptor heterodimérico. La TSLP es una citocina del grupo de las alarminas derivada del epitelio celular que es liberada en respuesta a la exposición de alérgenos, virus y/o polución y cuya acción es inducir la producción de citocinas T2 y no T2¹⁹⁵.

Está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes con AGNC independientemente de su fenotipo. Autorizado por la FDA y EMA en pacientes con edad ≥ 12 años. Existe la posibilidad de uso domiciliario¹⁹⁵.

A

La dosis recomendada es 210 mg inyectable por vía subcutánea mediante jeringa o pluma precargada cada 4 semanas¹⁹⁵.

En la tabla 7.9 se adjuntan los diferentes agentes biológicos con sus características específicas para su uso en el AGNC en la población pediátrica.

Macrólidos. Tienen un efecto inmunomodulador y antibacteriano. En casos muy seleccionados, la azitromicina puede ser beneficiosa para mejorar algunos síntomas clínicos y la función pulmonar en niños asmáticos (> 6 años) con asma persistente no controlada¹⁹⁶, así como en la calidad de vida, sin diferencias entre el fenotipo eosinofílico y no eosinofílico¹⁹⁷.

A

En **lactantes y preescolares** el nivel de evidencia de los estudios es aún menor, aunque están surgiendo estudios para intentar posicionar alternativas terapéuticas.

D

Cuando los síntomas no se controlan con dosis altas de un GCI combinado con *montelukast*, se pueden añadir LABA (indicación fuera de ficha técnica)¹⁹⁸, *tiotropio*¹⁹⁹, macrólidos e incluso CGO, si bien no se ha establecido cuál es la mejor opción terapéutica. La necesidad de incrementar el nivel de tratamiento debe ser reevaluada en todas y cada una de las visitas, tratando de mantenerlo durante el menor tiempo posible.

D

Tabla 7.9 Anticuerpos monoclonales en población pediátrica con asma grave
(Modificada de Sardón-Prado 0 et al. J Clin Med 2023;12:5486)

Nombre	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Edad de autorización EMA (años)	Indicación	Dosis S.Q	Comorbilidades tratables	Predictores Respuesta	Resultados clínicos					Efectos adversos
								E	C	FP	QoL	CS	
Omalizumab	IgE	Unión a IgE circulante impidiendo su unión al receptor FcεRI en mastocitos, basófilos y células plasmocitoides dendríticas; FcεRII en células mplaasmacitoides dendríticas y eosinófilos. Reducción IgE libre e infraregulación de la expresión de receptores	≥ 6	Asma alérgica grave no controlada con sensibilización a neuroalérgenos perennes y en rango según peso y nivel de IgE	Según peso e IgE total 75-600 mg IgE (KU/L): 30-1300 cada 2-4 semanas Jeringa precargada Administración domiciliaria	Urticaria crónica idiopática Poliposis nasal	Eosinófilos sanguíneos ≥ 260/μl FENO > 20 ppb	↓	↑	= ↑	↑	↓	Reacción local Dolor de cabeza Fiebre (6-12 años) Anafilaxia (muy rara)
Mepolizumab	IL-5	Unión a IL-5 circulante impidiendo su unión al receptora Reducción de eosinófilos	≥ 6	Asma grave no controlado y eosinófilos sanguíneos ≥ 150/μl o ≥ 300/μl en el último año	6-11 años: 40 mg ≥12 años: 100 mg cada 4 semanas Jeringa precargada o autoinyector (pen) Administración domiciliaria	Poliposis EGPA HES	↑ eos ↑ E Poliposis CS	↓	↑	↑	↑	↓	Reacción local Dolor de cabeza Congestión nasal Anafilaxia (muy rara)

7. ASMA GRAVE NO CONTROLADA

<i>Dupilumab</i>	IL-4Rα	Unión a IL-4Rα bloqueando señal de IL-4/IL-13 Infraregulación vía inflamatoria TH2 Impiden extravasación de eosinófilos a tejidos	≥ 6	Asma grave no controlado y eosinófilos sanguíneos ≥ 1500/μl y ≤ 1500/μl y/o FENO ≥ 25 ppb y/o necesidad de CS	Asma grave no controlado y eosinófilos sanguíneos ≥ 1500/μl y ≤ 1500/μl y/o FENO ≥ 25 ppb y/o necesidad de CS	6-11 años 15-<30 kg: 300 mg cada 4 semanas 30-<60 kg: 200 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas ≥60 kg: 200 mg cada 2 semanas ≥ 12 y: 200 mg cada 2 semanas (400 mg la primera dosis) *SI CS/DA moderada grave 300 mg cada 2 semanas (600 mg la primera dosis) Jeringa precargada o autoinyector (pen) Administración domiciliar	DA Poliposis nasal EoE	↑ eos ↑ FENO	↓	↑	↑	↑	↓	Reacción local Elevación transitoria de eosinofilia EGPA (muy rara) Anafilaxia (muy rara)
<i>Tezepelumab</i>	TSLP	Unión a TSLP circulante impidiendo su unión a receptor Actúa a niveles altos de cascada inflamatoria	≥ 12	Asma grave T2 o no-T2 con exacerbaciones	210 mg cada 4 semanas Jeringa precargada o autoinyector (pen)	↑ eos ↑ FENO T2 low	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓	Reacción local Faringitis Artralgias Dolor de espalda Congestión nasal Anafilaxia (muy rara)

TSLP: lipopoyetina estromal kímica. FcεRI y IL-1: Receptor de alta y baja afinidad para región Fc de IgE. IL-5Rα: Subunidad α del receptor de IL-5. IL-4Rα: subunidad α del receptor de IL-4. S.O: subcutánea. EMA: European Medicines Agency. EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangitis. HES: Síndrome hipereosinofílico. DA: Dermatitis atópica. EoE: esofagitis eosinofílica. FENO: fracción exhalada de óxido nítrico. ppb: partes por billón. Eos: eosinófilos. CS: corticoides sistémicos. FP: función pulmonar. E: exacerbaciones. C: control. QoL: calidad de vida.

Recomendaciones

7.1. Se sugiere definir al asma grave no controlada (AGNC) como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo.	R2
7.2. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características: ACT < 20 o ACQ > 1,5; ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo; ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo; limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV ₁ /FVC < 0,7 o FEV ₁ < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV ₁ sea superior al 80 %).	R2
7.3. Se recomienda efectuar la evaluación diagnóstica del AGNC preferentemente en centros o unidades especializadas de asma, que incorporen un algoritmo de decisión secuencial.	R2
7.4. Se sugiere efectuar una evaluación diagnóstica protocolizada del AGNC (del adulto y del niño) mediante tres acciones clave: 1º Confirmar el diagnóstico de asma de forma objetiva; 2º identificar la existencia de factores externos a la enfermedad asmática (adhesión terapéutica, técnica de inhalación del paciente, comorbilidades o agravantes, desencadenantes de exacerbaciones); y 3º establecer el fenotipo de asma grave.	R2
7.5. Ante la ausencia de confirmación diagnóstica, se descartará la existencia de otra posible enfermedad simuladora de asma.	R2
7.6. Se recomienda establecer el fenotipo de asma en los pacientes con AGNC como parte de la valoración diagnóstica. Esta identificación puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicaciones pronósticas.	R2
7.7. Se sugiere emplear en la práctica clínica tres fenotipos de AG con implicaciones en la decisión terapéutica que son: asma alérgica (T2); asma eosinofílica (T2) y asma no T2.	R2
7.8. El tratamiento general del AGNC incluye: la prescripción de los fármacos recomendados en los escalones 5 y 6 (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, y un tercer fármaco controlador, preferentemente <i>tiotropio</i>), adhesión a un programa de educación de asma, tratamiento de las comorbilidades/agravantes y prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides.	R2
7.9. Dado que los marcadores de inflamación del fenotipo T2 pueden estar suprimidos por el tratamiento con GCO, se recomienda que la determinación de estos se realice previamente al inicio del tratamiento con GCO o con la menor dosis posible, y al menos en tres ocasiones (por ejemplo: durante una exacerbación) antes de asumir que un paciente presenta un asma no T2.	R2
7.10. En el tratamiento del AGNC T2, atendiendo al nivel de eosinófilos en sangre o esputo y, a la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes; se elegirá uno u otro de los anticuerpos monoclonales aprobados para su administración: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab o tezepelumab.	R1
7.11. En el caso del asma no T2, se recomienda tratamiento con <i>azitromicina</i> , o termoplastia bronquial o glucocorticoides sistémicos.	R2

7.12. En niños de 6 o más años de edad, en función del fenotipo inflamatorio, se elegirá uno u otro de los anticuerpos monoclonales, *omalizumab*, *mepolizumab* o *dupilumab*.

R1

Bibliografía

1. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32: 545-54.
2. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, de Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al.; por el grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 481-6.
3. Serra Batlles J, Plaza V, Comella A. Changes in clinical, pulmonary function, quality of life and costs in a cohort of asthmatic patients followed for 10 years. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(10): 482-7.
4. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018; 73: 116-24.
5. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, Gonzalez-Barcala FJ, Carretero-Gracia JA, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*. 2022; 4(3): 100192.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk J, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-73.
7. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 926-38.
8. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Verrisnel J, et al.; on behalf of the members of the Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. *Thorax*. 2011; 66: 910-17.
9. Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, Gómez-Torrijos E, Cárdenas R, Sánchez-García S, et al. Severe Asthma Working Group of the SEAIC Asthma Committee. Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22: 460-75.
10. Hekking PP, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 108-13.
11. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 466-71.
12. Hekking PP, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 896-902.
13. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Ann J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: S45-S48.
14. Keenan-a CR, Salem S, Fietz ER, Gualano RC, Stewart AG. Glucocorticoid-resistant asthma and novel anti-inflammatory drugs. *Drug Discovery Today*. 2012; 17: 1031-8.
15. Keenan CR, Radojicic D, Li M, Radwan A, Stewart AG. Heterogeneity in mechanisms influencing glucocorticoid sensitivity: the need for a systems biology approach to treatment of glucocorticoid-resistant inflammation. *Pharmacol Ther*. 2015; 150: 81-93.
16. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: S125-S140.
17. Reddy D, Little F. Glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. *J Asthma*. 2013; 50 (10): 1036-44.
18. Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez-Moragón E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 235-46.
19. Israel EI, Reddel HK. Severe and difficult to treat asthma in adults. *NEMJ*. 2017; 377: 965-76.
20. Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma (GINA) 2019. Disponible en <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/07/GINA-Spanish-2019-wms.pdf>
21. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al.; en representación del grupo de consenso Foro-SEPAR. Documento de consenso en asma grave en adultos: actualización 2020. *Open Respiratory Archives*. 2020; 2(3): 158-74.
22. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez-Neira MC, Muñiz C, Hidalgo A. Cost effectiveness of outpatient asthma clinic. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 660-1.

23. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM, et al. Multidimensional assesment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017; 22: 1262-75.
24. Tay TR, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Stirling R, Hoy R, et al. A structured approach to specialist-referred difficult asthma patients improves control of comorbiditiesand enhances asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 956-64.
25. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnson BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy asthma: outcomes of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003; 58: 561-6.
26. Aaron SD, Vademheen KL, Boulet LP, Mclvor RA, Fitzgerald JM, Hernández P, et al. Canadian respiratory clinical research consortium. Overdiagnosis of asthma in obeses and nonobese adults. *CMAJ*. 2008; 179: 1121-31.
27. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(8): 1012-20.
28. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011; 105: 1308-15.
29. Gherasim A, Ahn D, Bernstein A. Confounders of severe asthma: diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy organ J*. 2018; 11: 29.
30. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39: 91-99.
31. Hancox RJ. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000; 94: 767-71.
32. Gerald JK, Carr TF, Wel CY, Holbrook JT, Gerald LB. Albuterol overuse: a marker of psychological distress? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 957-62.
33. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121: 414-20.
34. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjerner L, Custovic A, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma- An EAACI position paper. *Allergy*. 2019; 74(10): 1835-51.
35. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 218-24.
36. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372: 1107-19.
37. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using a clustering analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 315-23.
38. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011; 242: 1: 220-32.
39. Lotvall J, Akdis A, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endtypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 533-60.
40. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18: 716-25.
41. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13: 249-56.
42. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Practice*. 2017; 5: 901-8.
43. Busse WW. Definition and impact. In: Chung KF, Israel E, Gibson PG, eds. *Severe Asthma* (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2019. pp. 1-15.
44. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017; 43: 39-45.
45. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tammola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster analysis on longitudinal data of patients with adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 967-78.
46. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma - the next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 152-160.
47. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 388-395.
48. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68: 322-9.
49. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 388-94.

50. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016; 116(1): 37-42.
51. Erzurum SC, Gaston BM. Biomarkers in asthma: a real hope to better manage asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33(3): 459-71.
52. Busse WW, Holgate ST, Wenzel SW, Klekotka P, Chon Y, Feng J, et al. Biomarker profiles in asthma with high vs low airway reversibility and poor disease control. *Chest*. 2015; 148: 1489-96.
53. Buhl R, Humbert M, Bjerner L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al.; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017; 49(05): 49.
54. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6): 1557-63.
55. Ko FW, Wang JKL, Hui DSC, Chan JWM, Cheung PS, Yeung YC, et al. A Multi-Center Study of the Prevalence and Characteristics of Eosinophilic Phenotype and High IgE Levels Among Chinese Patients with Severe Asthma. *J Asthma Allergy*. 2023 Jan 25;16:173-182. Erratum in: *J Asthma Allergy*. 2023 Apr 06; 16: 365-6.
56. Abi Saleh W, Alameh Z, Aoun Bacha Z, Bahous J, Bou Khalil P, Chahine Z, et al. PRevalence of the Eosinophilic Phenotype Among Severe asthma patients in Lebanon: results of the PREPARE study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023 Sep 8; 19(1): 80.
57. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *J Bras Pneumol*. 2022 Jul 8; 48(3): e20210367.
58. Heaney LG, Pérez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Non-eosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021 Sep; 160(3): 814-30.
59. Viinainen A, Ilmarinen P, Mehtälä J, Ylisaukko-Oja T, Idänpään-Heikkilä JJ, Hannu Kankaanranta H, Lauri Lehtimäki. The prevalence of severe asthma and severe eosinophilic asthma in Finland. *Eur Resp J*. 2023 62: PA662.
60. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in non-allergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19: 977-9.
61. Ray A, Kolls J. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*. 2017; 38(12): 942-54.
62. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2): 161-75.
63. Chang HS, Lee TH, Jun JA, Baek AR, Park JS, Koo SM, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11(1): 29-40.
64. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015; 46(5): 1308-21.
65. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al; U-BIOPRED Study Group. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-IOPRED. *Eur Respir J*. 2017;49(2). pii 1602135.
66. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Seheult J, Mokoka M, D'Arcy S, et al. A randomized clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2018; 51. pii: 1701126.
67. Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies non-adherence in severe asthma. *Am J Crit Care Med*. 2019; 4: 454-64.
68. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1198-207.
69. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy*. 2014; 7: 11-21.
70. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD011721.
71. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma:

- The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul; 9(7): 2725-31.
72. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001; 18(2): 254-61.
 73. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(2): 184-90.
 74. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med.* 2011; 154: 573-82.
 75. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane database of systematic reviews. 2014;(1):CD003559.
 76. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020; 55(1): pii: 1900588.
 77. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophilic count: The STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018; 51: 1702523.
 78. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: Evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 156-64.
 79. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(1): 162-9.
 80. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C; Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in "real life" severe asthma. *Thorax.* 2018; 73(8): 782-4.
 81. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Monton C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(2): 339-48.
 82. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 192-9.
 83. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017; 122: 33-42.
 84. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene N, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 651-59.
 85. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, Fitzgerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1198-208.
 86. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(7): 549-56.
 87. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009; 360(10): 985-93.
 88. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973-84.
 89. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1189-98.
 90. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez Herrero MG; REDES Study Group. Correction to: REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs.* 2021 Nov;81(16):1949-51.
 91. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016; 38(9): 2058-70.
 92. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1742-51.

93. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74 (9): 1716-26.
94. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146: 1397-405.
95. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, et al. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 4431-40e1.
96. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1125-32.
97. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: result from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 355-66.
98. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016; 150(4): 799-810.
99. Bourdin A, McDonald M, Vanlandingham R. Reslizumab is effective in asthma patients with or without allergen specific IgE. *Allergy: european journal of allergy and clinical immunology*. 2018; 73(Suppl 105): 202-3.
100. Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR, Hickey L, Garin M, et al. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid Dependent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 555-64.
101. Mukherjee M, Aleman F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, La Vigne N, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 38-46.
102. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: A multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 2277-83.
103. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1572-81.
104. Bleecker ER, Fitzgerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Braker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta-2agonists (SIROCCO): a randomized, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 88: 2115-27.
105. Fitzgerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128-41.
106. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2448-58.
107. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res*. 2019;5:00009-2019.
108. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Current medical research and opinion*. 2017; 33(9): 1605-13.
109. Fitzgerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet respiratory medicine*. 2018; 6(1): 51-64.
110. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar; 9(3): 260-74.
111. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy*. 2022 Jan; 77(1): 150-61.
112. Busse WW, Bleecker ER, Fitzgerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab inpatients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 46-59.

113. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec; 9(12): 4381-92.e4.
114. Martínez-Moragón E, García-Moguel I, Nuevo J, Resler G; ORBE study investigators. Real-world study in severe eosinophilic asthma patients refractory to anti-IL5 biological agents treated with benralizumab in Spain (ORBE study). *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 18;21(1):417.
115. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, et al. [Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype](#). *N Engl J Med*. 2024;391:2337-2349
116. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013; 368(26): 2455-66.
117. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting B2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016; 388: 31-44.
118. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-96.
119. Bacharier LB, Maspero JF, Kateralis CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate to severe asthma. *New Eng J Med*. 2021; 385: 2230-40.
120. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, Maspero JF, Daizadeh N, Mao X, et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVERSE Trial. *Chest*. 2022 Jul; 162(1): 46-55.
121. Pavord ID, Deniz Y, Corren J, Casale TB, FitzGerald JM, Izuhara K, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Apr; 11(4): 1213-1220.e2.
122. [Castro M, Papi A, Porsbjerg C, Lugogo NL, Brightling CE, González-Barcala FJ, et al. Effect of dupilumab on exhaled nitric oxide, mucus plugs, and functional respiratory imaging in patients with type 2 asthma \(VESTIGE\): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial](#). *Lancet Respir Med*. 2025 Feb 10:S2213-2600(24)00362-X.
123. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2475-85.
124. [Pavord ID, Bourdin A, Papi A, Domingo C, Corren J, Altincatal A, et al. Dupilumab sustains efficacy in patients with moderate-to-severe type 2 asthma regardless of inhaled corticosteroids dose](#). *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2921-2932.
125. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov; 9(11): 1299-312.
126. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil E. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020 Oct 13; 21(1): 266.
127. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skarby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar 29: S2213-2600(21)00537-3.
128. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan 23: S2213-2600(22)00492-1.
129. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002997.
130. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, Brusselle GG, Gibson PG. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019; 54(5): 1901381.
131. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 659-68.

132. Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG, Barker D, Upham JW, Yang IA, et al. Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMAZES substudy. *Thorax*. 2021 Jul; 76(7): 733-6.
133. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa E, Silva JR, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1295-302.
134. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15; 203(2): 175-84.
135. Wijsman PC, Goorsenberg AWM, Keijzer N, d'Hooghe JNS, Ten Hacken NHT, Shah PL, et al. Airway wall extracellular matrix changes induced by bronchial thermoplasty in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Feb;153(2):435-446.e4.
136. Castro M, Musani AI, Mayse ML, Shargill NS. Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2010; 4(2): 101-16.
137. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(12): 1185-91.
138. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007; 29: 356: 1327-37.
139. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. 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*. 2017; 50(2): pii 1700017.
140. Torrego A, Solá I, Muñoz AM, Roqué I, Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(3):CD009910.
141. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011; 8.
142. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021 May; 9(5): 457-66.
143. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36: 268-74.
144. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 110-16.
145. Domínguez-Ortega J, Delgado Romero J, Muñoz Gall X, Marco A, Blanco-Aparicio M. Uso de glucocorticoides sistémicos para el tratamiento del asma grave: Consenso multidisciplinar español. *Open Respir Arch*. 2022 Sep 6; 4(4): 100202.
146. Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, Robitaille MN, Albers F, Yancey S, et al. Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22: 833-47.
147. Ojirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med*. 1991; 324: 585-9.
148. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 601-5.
149. Izquierdo JL, Almonacid C, Campos C, Morena D, Benavent M, González-de-Olano D, et al. Systemic Corticosteroids in Patients with Bronchial Asthma: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Nov 11:0.
150. Entrenas Costa LM, Casas-Maldonado F, Soto Campos JG, Padilla-Galo A, Levy A, Álvarez Gutiérrez FJ, et al. Economic Impact and Clinical Outcomes of Omalizumab Add-On Therapy for Patients with Severe Persistent Asthma: A Real-World Study. *Pharmacoecon Open*. 2019 Sep; 3(3): 333-42.
151. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 193-204.
152. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcom ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9: 30.
153. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(7): 871-81.

154. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10: 47-58.
155. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep; 148(3): 790-8.
156. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28; 385(18): 1656-68.
157. Plaza V, Blanco M, Calvo C, Colás C, del Estal J, Garín N, et al. Combined treatment scenarios for patients with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. A proposal from GEMA-POLINA Task Force. *Open Respir Arch*. 2024 [en prensa].
158. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar; 9(3): 1194-200.
159. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel JM, Plaza V, et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Aug 30: 0.
160. Plaza V, Benchimol C. ¿Qué hacer cuando fracasa un biológico para el asma? Una propuesta práctica de actuación para el cambio de fármaco. *Rev Asma*. 2023; 8(3): 120-8.
161. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline features of the severe asthma research program (SARP III) cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 545-54.
162. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1322-33.
163. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008; 63: 1054-60.
164. Nordlund B, Melen E, Schultz ES, Gronlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med*. 2014; 108: 1234-7.
165. Plaza-Martin AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L; on behalf of the PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr.)*. 2014; 42: 510-7.
166. Blasco AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo A, Díaz CA, Moreno A. Coste del asma en Pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 145-53.
167. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014; 69: 805-10.
168. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1842-52.
169. Hedlin G, Bush A, Lodrup-Carlsen K, Wennergren G, de Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36: 196-201.
170. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children -a reviews of definitions, epidemiology, and treatments options in 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54: 778-87.
171. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010; 376: 814-25.
172. Verkleij M, Beelen A, van Ewijk BE, Geenen R. Multidisciplinary treatment in children with problematic severe asthma: a prospective evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 588-97.
173. Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology*. 2017; 22: 886-97.
174. Bracken M, Fleming L, Hall P, van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance de nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch dis Child*. 2009; 94: 780-4.
175. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of health/National heart, lung, and blood Institute severe asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 382-9.
176. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33: 785-95.
177. Walia M, Paul L, Satyavani A, Lodha R, Kalaivani M, Kabra SK. Assessment of inhalation technique and de-terminants of incorrect performance among children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 1082-87.

178. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 9-22.
179. Suárez RG, Galván C, Oliva C, Aguirre A, Vázquez C; Grupo de Trabajo sobre Tabaquismo de la Infancia y Adolescencia de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Exposición pasiva al humo del tabaco del niño asmático y su asociación con la gravedad del asma. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78: 35-42.
180. Sales J, Fivush R, Teague GW. The role of parental coping in children with asthma's psychological well-being and asthma-related quality of life. *J Pediatr Psychol.* 2008; 33: 208-19.
181. Bossley CJ, Flemming L, Ullmann N, Gupta A, Adams A, Nagakumar P, et al. Assessment of corticosteroid response in paediatric severe asthma using a multi-domain approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 413-20.
182. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 457-61.
183. Phipatanakul W, Mauger DT, Sorkness ER. Effects of age and disease severity on systemic corticosteroid responses in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1439-48.
184. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 573-8.
185. Szeffler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, Goldstein S, Mansfield L, Zaremba-Pechmann L, et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(7): 2286-95.
186. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): CD003559.
187. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 551-6.
188. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1431-44.
189. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38: 250-63.
190. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, Price RG, Kempford R, Steinfeld J, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(12): 1957-67.
191. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):CD010834.
192. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, Yancey SW and Steinfeld J. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(5); 1336-42.
193. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Flocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. *Lancet Respiratory medicine.* 2024;12(1):45-54.
194. Phipatanakul W, Vogelberg C, Bacharier LB, Dell S, Altincatal A, Gall R, et al. Dupilumab 200mg was efficacious in children (6-11 years) with moderate-to-severe asthma for up to 2 years: EXCURSION open-label extension study. *Pediatric Pulmonology.* 2024; 59(11):2976-2983.
195. Sardon-Prado O, Diaz-García C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J Clin Med.* 2023;12,5846.
196. Pan X, Liu Y, Luo J, Li S, Diao S, Li H, et al. The efficacy and safety of azithromycin in treatment for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(3): 631-9.
197. Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Iyer VK, Gautam H, et al. Azithromycin for poorly controlled asthma in children: A randomized controlled trial. *Chest.* 2022; 161(6): 1456-64.
198. Yoshihara S, Fukuda H, Tamura M, Arisaka O, Ikeda M, Fukuda N, et al. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination therapy in infants and preschool children with asthma insufficiently controlled by inhaled corticosteroids. *Drug Res (Stuttg.).* 2016; 66: 371-6.
199. Vrijlandt EJLE, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 127-37.



8.

Circunstancias especiales

8.1 Solapamiento de ASMA y EPOC (ACO)

8.1.1 Concepto y definición

Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos enfermedades respiratorias crónicas diferentes¹, aunque es frecuente encontrar pacientes con características de ambas².

C

Asma y tabaquismo^{3,4}, función pulmonar baja en la infancia⁵, exposición a irritantes⁶ o la contaminación ambiental⁷ pueden conducir al desarrollo asociado de EPOC en el adulto.

C

El consenso GesEPOC-GEMA define el solapamiento asma y EPOC (ACO) como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) persistente (esencial para confirmar el diagnóstico), en un paciente fumador o exfumador (principal factor de riesgo), que presenta características de asma (clínicas, biológicas o funcionales)⁸.

Se han propuesto diversas definiciones de ACO⁹⁻¹⁶, las más recientes se basan en dos tipos de pacientes:

D

- Pacientes con asma fumadores que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo.
- Pacientes con EPOC y eosinofilia^{8,15,17,18}.

La prevalencia de ACO varía según la fuente considerada y el criterio utilizado para definirlo¹⁹⁻²¹, estableciéndose entre el 1,6 y el 4,5 % en población general y entre el 15 y el 25 % en pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva^{11,22-36}.

C

Los enfermos con ACO presentan más síntomas, peor calidad de vida, mayor riesgo de exacerbaciones, una pérdida de función pulmonar más acelerada,

C

mayor incidencia de comorbilidades y un mayor consumo de recursos sanitarios^{9,10,31,37-41} que los pacientes con asma o EPOC, pero mejor supervivencia cuando se tratan con glucocorticoides inhalados (GCI)^{11,23,42,43}.

C

La mortalidad por enfermedad respiratoria crónica es mayor en los pacientes con ACO o EPOC que en aquellos sin obstrucción crónica al flujo aéreo⁴⁴⁻⁴⁶.

C

8.1.2 Confirmación diagnóstica

Se propone la siguiente evaluación diagnóstica secuencial (fig. 8.1)^{17,47}:

- Confirmar que el paciente cumple criterios de EPOC (> 35 años, fumador > 10 paquetes-año, volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada [FEV₁/FVC] posbroncodilatación [post-BD] < 70 %, [valorando el límite inferior de la normalidad, en particular en edades extremas])^{13,48}.
- Si el paciente cumple además criterios de asma^{13,49}, se confirma ACO.

D

Si el paciente no reúne criterios completos de asma, la presencia de una prueba broncodilatadora (PBD) muy positiva (FEV₁ post-BD ≥ 15 % y 400 ml) o una eosinofilia en sangre (≥ 300 eosinófilos/μl), confirman ACO.

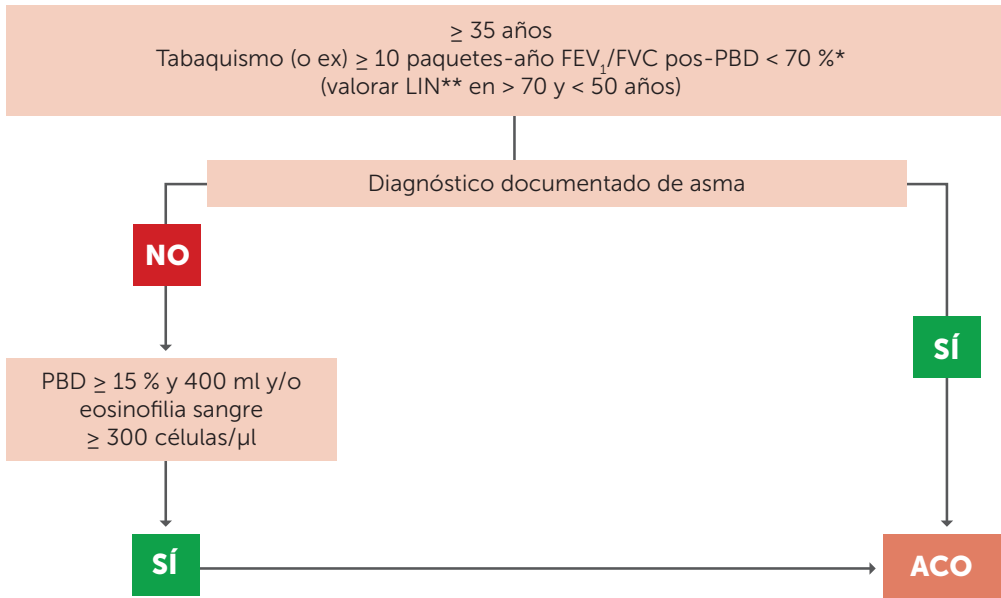


FIGURA 8.1. Confirmación diagnóstica del solapamiento de asma y EPOC (ACO).

*Mantenida tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos además tras ciclo de esteroides orales (15 días). ACO: solapamiento asma y EPOC; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β₂ adrenérgico de acción larga; PBD: prueba broncodilatadora.

**LIN: límite inferior de la normalidad.

8.1.3 Tratamiento

Aunque el tratamiento inicial no difiere entre pacientes con asma puros y pacientes con solapamiento, en pacientes con EPOC, el diagnóstico de ACO predice la respuesta a GCI^{50,51}. Existen propuestas para el tratamiento del ACO según sus rasgos tratables^{52,53} que deberán ser consensuadas.

C
D

Recomendaciones terapéuticas en pacientes con ACO

- Si la evaluación diagnóstica solo confirma asma, se tratará según las recomendaciones de GEMA⁴⁷, evitando monoterapia con agonista β_2 adrenérgico de acción larga (LABA).
- Si la evaluación diagnóstica solo confirma EPOC, se tratará según las recomendaciones de GesEPOC⁴⁸, evitando monoterapia con GCI.
- Si la evaluación confirma ACO: iniciar una combinación de GCI a dosis bajas o moderadas, según síntomas⁵⁴, junto con un LABA⁵⁵⁻⁵⁹.
- Si persisten exacerbaciones o síntomas relevantes, añadir agonista muscarínico de acción larga (LAMA)^{60,61}.
- Tratamiento de las comorbilidades.
- Tratamiento biológico: el papel de omalizumab⁶²⁻⁶⁷ o de anti-interleucina-5 receptor (anti-IL-5R, benralizumab^{68,69}) o anti-IL-5 (mepolizumab^{67,70,71}) en el ACO por ahora no está bien definido⁷².
- Otros tratamientos (en caso necesario): deshabituación tabáquica, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia.
- Remitir a consulta especializada en caso de falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento inicial prescrito.
- Establecer revisiones periódicas.

A

D

D

D

C

C

C

C

C

8.2 Asma y embarazo

Entre el 2 y el 13 % de las embarazadas padece asma, siendo el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo⁷³. Hasta un 18 % de las embarazadas con asma empeoran durante el embarazo, aumentando a un 50 % en caso de asma grave⁷³⁻⁷⁵. Ello se debe a cambios mecánicos y hormonales, al miedo a utilizar medicamentos por parte de la embarazada y al control previo de la enfermedad⁷⁶.

B

8.2.1 Efectos del asma sobre el embarazo

Aunque el riesgo sea bajo, las embarazadas con asma pueden padecer complicaciones materno-fetales. Un mal control del asma está asociado a niños prematuros, aborto, bajo peso e incremento de la mortalidad perinatal; en la madre, a un mayor riesgo de preeclampsia, placenta previa y diabetes gestacional^{77,78}. Así mismo, las exacerbaciones de asma durante el embarazo se asocian a un mayor riesgo de complicaciones durante el mismo, eventos perinatales adversos y trastornos respiratorios en la primera infancia de sus hijos⁷⁹. La prevención de exacerbaciones es esencial para reducir el riesgo de complicaciones⁸⁰.

B

Una pobre adhesión al tratamiento⁸¹ y las infecciones respiratorias de vías altas por virus son las causas más frecuentes para desencadenar exacerbaciones⁷³. Las mujeres que presentan otras comorbilidades como rinitis, obesidad, aumento brusco de peso en el primer trimestre y tabaquismo presentan un peor control del asma durante el embarazo^{82,83}.

B

8.2.2 Tratamiento del asma en el embarazo

Casi todos los fármacos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta; sin embargo, las ventajas de tratar el asma durante el embarazo superan a los potenciales inconvenientes del uso de la medicación^{73,76,82,83}.

A

La utilización adecuada de GCI, LABA, *montelukast* y *teofilina* no se asocia con un aumento de anomalías fetales⁸⁴.

B

Los GCI previenen las exacerbaciones asmáticas durante el embarazo⁸⁵.

A

La *budesónida* y otros GCI son fármacos seguros^{86,87}. Un estudio realizado en 2014 recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con *budesónida* inhalada durante el periodo de gestación no constató una mayor incidencia de teratogénesis (3,8 %), en comparación con la de la población general (3,5 %)⁸⁸.

C

Aunque los estudios de seguridad del uso de los agonistas β_2 adrenérgicos en el embarazo no son totalmente concluyentes, y un estudio reciente constató un ligero mayor riesgo de incidencia de fisura palatina y gastrosquisis⁸⁹, no se desaconseja su uso⁹⁰.

B

Los glucocorticoides orales (GCO) ocasionan efectos teratógenos, por lo que su prescripción debe limitarse a las exacerbaciones asmáticas y al asma grave⁹¹. Un estudio realizado en 250 mujeres con asma embarazadas en tratamiento con omalizumab no constató un mayor riesgo de malformaciones congénitas⁹². No obstante, no se recomienda iniciar durante el embarazo por riesgo de anafilaxia^{92,93}.

C

En el tratamiento de las exacerbaciones debe seguirse los mismos algoritmos que en las asmáticas no embarazadas asegurando además una adecuada oxigenación ($\text{SaO}_2 > 95 \%$) y monitorización del feto^{73,76}.

C

Durante el embarazo, se puede mejorar el control del asma y prevenir las exacerbaciones mediante el uso de la medición del FE_{NO}, cuestionarios como el Test de Control del Asma (p-ACT) o Cuestionario de Control del Asma (ACQ) o teleasistencia⁹⁴⁻⁹⁷.



8.3 Asma ocupacional

El asma ocupacional (AO) es el asma inducida por la exposición laboral, causada por agentes que se encuentran exclusivamente en el lugar de trabajo (tabla 8.1). Es la enfermedad ocupacional respiratoria más frecuente y el riesgo atribuible a la exposición laboral es del 10 al 25 %; se ha estimado que uno de cada 6 adultos que debutan con asma tiene esta etiología^{100,101}.



Tabla 8.1. Agentes causantes de asma ocupacional ^{98,99}		
Clase	Agente	Trabajos con riesgo de exposición
Alto peso molecular		
Animales	Ácaros, ratas, crustáceos, epitelios de mamíferos, etc.	Trabajadores de laboratorio, agricultores, veterinarios, procesadores de marisco
Cereales y harinas	Polvo de cereales, trigo, cebada, avena, maíz	Panificadora, panadería, pastelería, industria cervecera
Enzimas	Amilasa, alcalasa	Laboratorios farmacéuticos, panadería
Látex	Látex	Personal sanitario
Bajo peso molecular		
Disocianatos	Disocianato de tolueno (TDI), de metileno (MDI) y de hexametileno (HDI)	Espumas de poliuretano, barnices, plásticos, aislantes, pinturas con pistolas
Anhídridos ácidos	Ácido ftálico, ácido trimelítico, anhídrido maleico, anhídrido trimelítico	Resinas y plásticos, industrias químicas y de adhesivos
Metales	Sales de níquel, platino, cobalto, cromo, acero inoxidable	Refinerías de platino, pulidores, esmerilado, curtidores
Biocidas	Glutaraldehído y clorhexidina	Sanitarios
Maderas	Cedro rojo y maderas tropicales	Carpintería, soldadura electrónica
Antibióticos	Penicilina, espiramicina, tetraciclina	Industria farmacéutica
Irritantes		
Lejía/sulfumán	Cloro, amoniaco, ClH	Limpieza
Humos	Humos	Bomberos
Gases	NO ₂ , SO ₂ , ozono	Metalurgia, agricultura
Otros	Resina, ácido acético, sosas	Sanitarios, industria química

8.3.1 Tipos de asma ocupacional

- AO inmunológica: inducida por sensibilización a agentes específicos en el medio de trabajo a través de un mecanismo asociado a una respuesta inmunológica específica⁹⁸. Los más frecuentes son los agentes de alto peso molecular (APM) (proteínas o glicopéptidos > 10 kDa) que causan una producción específica de IgE y respuesta alérgica típica. Los agentes de bajo peso molecular (BPM) son productos químicos que producen asma a través de un mecanismo no comprendido del todo, pero que sugiere sensibilización. El AO ocasionada por agentes de APM se asocia a rinitis y conjuntivitis, presentando una reacción más precoz, mientras que cuando es causada por moléculas de bajo peso cursa con mayor hiperreactividad bronquial, y mayor gravedad clínica^{102,103}.
- AO no inmunológica: inducida por irritantes, en ausencia de sensibilización¹⁰⁴. El síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS)¹⁰⁵ es la forma más representativa de este tipo de asma. Actualmente se usa el término de asma inducida por irritantes, que incluye casos de asma tras una o más exposiciones a altos niveles de concentración¹⁰⁶.

8.3.2 Factores de riesgo

- Nivel de exposición: a mayor nivel, más riesgo de desarrollo de asma, tanto a agentes de APM y BPM^{107,108}.
- Atopia: sobre todo en los expuestos a agentes de APM¹⁰⁹.
- Rinitis: a menudo acompaña o precede al asma producida por agentes de APM^{99,110}.
- Tabaco: puede existir una asociación con el desarrollo de asma por agentes de APM y de BPM, que actúan por un mecanismo mediado por IgE¹¹¹.

8.3.3 Diagnóstico

Requiere confirmar el diagnóstico de asma y demostrar su relación con el medio laboral¹¹⁰⁴. En la tabla 8.2 se detallan las pruebas diagnósticas y en la figura 8.2 se adjunta el algoritmo diagnóstico. La prueba de metacolina para el diagnóstico tiene un alto valor predictivo negativo, por su alta sensibilidad (87-95 %), especialmente si el paciente ha tenido exposición reciente, pero presenta baja especificidad (36-40 %)^{116,117}.

La prueba de confirmación más aceptada es la demostración de obstrucción bronquial provocada por el agente específico¹¹⁸.

Tabla 8.2. Pruebas diagnósticas en el asma ocupacional

Pruebas diagnósticas	Valor diagnóstico
Historia clínica y laboral	Esencial, pero valor diagnóstico predictivo positivo bajo ¹¹² .
Pruebas inmunológicas	- Sensibilización IgE → pruebas intraepidérmicas/ <i>prick test</i> identifican el alérgeno. - Positividad solamente indica que existe sensibilización ⁹⁹ .
Monitorización PEF: periodo laboral vs. periodo no laboral	- Sensibilidad: 81-87 %. - Especificidad: 74-89 % ¹¹³ .
Hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI): periodo laboral vs. no laboral	- Asociada a monitorización del PEF. - Valor añadido, pero sin aumento de sensibilidad ni especificidad ¹¹⁴ .
Espujo inducido	- La mayoría patrón eosinofílico (> 3 %). - Mejora la sensibilidad de la prueba de broncoprovocación específica ¹⁰⁴ .
Fracción exhalada de óxido nítrico (FE _{NO})	- Información añadida a la prueba de broncoprovocación específica en caso de no disponer de espujo inducido ¹⁰⁴ .
Prueba de provocación bronquial específica (PBE)	- Inhalación del agente sospechoso a dosis crecientes. - Monitorización seriada del FEV ₁ . - Es la prueba más fiable y de referencia para confirmar el AO ¹¹⁵ .

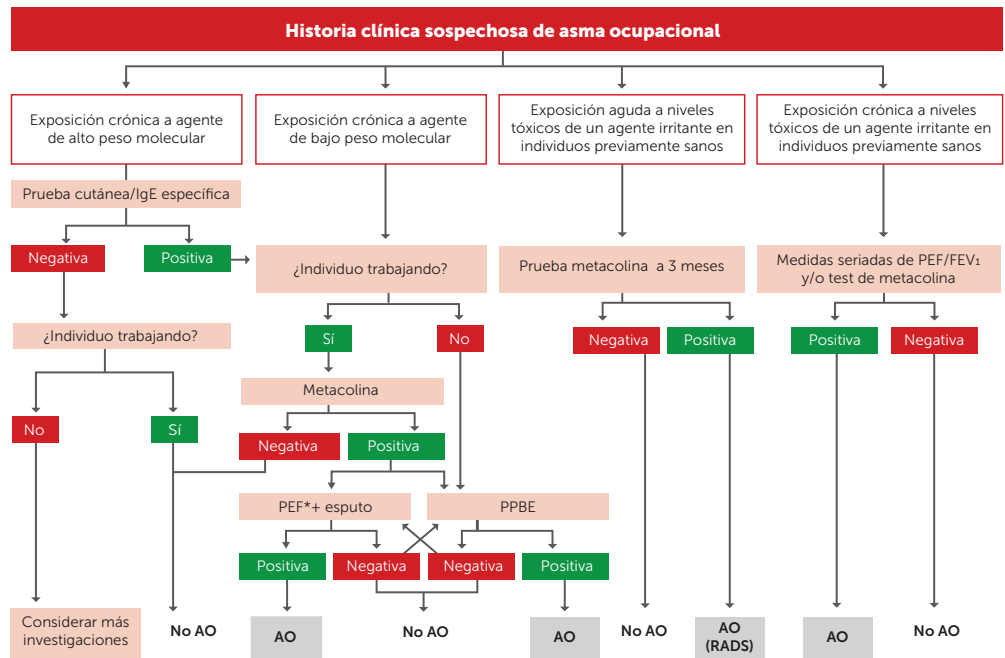


FIGURA 8.2. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional.

AO: asma ocupacional; RADS: síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea; PPBE: prueba de provocación bronquial específica; PEF: flujo espiratorio máximo. *Mediciones realizadas tras 15 días de periodo laboral y 15 días de baja laboral; espujo: análisis del cambio en el número de eosinófilos.

8.3.4 Tratamiento

El paciente con AO por un agente sensibilizante debe ser apartado de la fuente de exposición^{114,119}. Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo, trasladándose a zonas de menor exposición, junto con aplicación de medidas de higiene industrial para disminuir la exposición.

B

Los síntomas de asma e HRB persisten en, aproximadamente, el 70 % de los pacientes años después de separarles del lugar de exposición⁹⁸.

B

8.4 Asma inducida por el ejercicio físico

Se la define como la obstrucción transitoria y reversible de las vías aéreas bajas desencadenada por la práctica de ejercicio físico enérgico¹²⁰.

C

La broncoconstricción inducida por ejercicio se presenta más frecuentemente en pacientes diagnosticados de asma, pero la pueden presentar personas sin asma^{121,122}.

C

El asma inducida por ejercicio es más frecuente en pacientes con asma mal controlada^{123,124}.

A

Está ocasionada por el incremento de osmolaridad de la superficie de la vía respiratoria que se presenta por el enfriamiento y la deshidratación provocados por la hiperventilación¹²⁵.

C

Se acompaña de la liberación de mediadores como prostaglandinas, leucotrienos e histamina. Puede ser la expresión de una predisposición genética y la interacción medioambiental de la polución y el estrés oxidativo que esta ocasiona¹²⁶, entre otros factores.

B

La prevalencia es mayor en atletas, en niños y adolescentes, en sexo femenino, en entornos urbanos y en afroamericanos y asiáticos^{127,128}.

C

Los síntomas (tos y disnea con sibilancias) suelen presentarse durante o una vez finalizado el ejercicio, con un periodo refractario de 2 a 3 horas tras su aparición¹²⁹.

B

Los síntomas autodefinidos no sirven para el diagnóstico. La caída del FEV₁ por encima del 10 % con respecto al valor previo, medido 30 minutos después del ejercicio y comparada con el FEV₁ previo es la prueba diagnóstica¹³⁰.

A

Es necesario hacer un diagnóstico diferencial con patologías laringeas o glóticas y otros procesos que cursan con disnea de esfuerzo como la EPOC,

B

patología restrictiva, obesidad, defectos anatómicos, parálisis diafragmática o fibrosis pulmonar¹³¹.

B

Es necesario evaluar el grado de control del asma y considerar la posibilidad de subir un escalón en el tratamiento.

A

El tratamiento de elección es el uso de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) empleados de manera ocasional, unos 10 minutos antes del ejercicio¹²¹. Si se usan de manera regular, presentan una progresiva pérdida de efectividad^{132,133}.

A

Los GCI deben añadirse cuando la necesidad de los SABA sea continuada, ya que disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis¹³⁴.

A

Los ARLT son una opción terapéutica, ya que tienen eficacia similar a LABA en la prevención de obstrucción bronquial por ejercicio, pero no son útiles cuando la obstrucción está ya establecida¹³⁵.

A

La realización de ejercicios de calentamiento de intensidad ascendente, previamente al inicio de la actividad deportiva, puede disminuir la intensidad de la broncoconstricción^{136,137}.

A

La reducción de la ingesta de sodio y el consumo de suplementos de ácido ascórbico o aceite de pescado podrían disminuir la intensidad de las crisis¹³⁸.

C

8.5 Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA)

La EREA o enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) hace referencia a la aparición aguda de síntomas respiratorios nasales y/o bronquiales, de cualquier intensidad, entre 30 minutos y 3 horas tras la administración de *ácido acetilsalicílico* (AAS) u otros AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1)¹¹⁷. Aunque infrecuentes, se pueden asociar síntomas cutáneos e hipotensión. En la población general, la prevalencia es del 0,3 %-2,5 %¹³⁹, del 9 % en individuos con asma y supera el 20 % en pacientes con asma grave¹⁴⁰. Si coinciden asma, rinosinusitis crónica (RSC) y poliposis nasal (PN), alcanza el 40 %¹⁴¹. La evitación de los AINE no resuelve el asma o la PN.

C

Existe un mecanismo de hipersensibilidad no mediado por IgE, con desregulación en la vía del ácido araquidónico por la 5-LT-C4-sintetasa. Deriva en una sobreproducción de cisteinil-leucotrienos (LT-C4, LT-D4, LT-E4) y una reducción de la PG-E2¹⁴². La mucosa presenta inflamación con eosinófilos activos y mastocitos, en los que, además la enzima está sobreexpresada, basófilos

C

y abundantes plaquetas. El bloqueo de la COX-1 por los AINE contribuye a la formación y liberación de LT, y a la liberación de mediadores preformados (PG-D2, histamina y triptasa)¹⁴³. Aumentan rápidamente la secreción mucosa, la permeabilidad vascular y la broncoconstricción. Las células IL-C2 de la respuesta inmunitaria innata intervienen produciendo citocinas tipo T2¹⁴⁴.

C

8.5.1 Diagnóstico

Se debe sospechar EREA en cualquier individuo con asma, con o sin RSC y PN, en el que se relacione la toma de AINE con la aparición de síntomas respiratorios, mediante una anamnesis dirigida y detallada¹⁴⁵. Actualmente, no existen pruebas diagnósticas *in vitro* suficientemente validadas. La adición de la concentración de leucotrieno E4 en la orina (uLTE 4) a los parámetros clínicos mejora ligeramente la predicción diagnóstica¹⁴⁶. El diagnóstico de confirmación (fig. 8.3) se realiza mediante pruebas de exposición controlada con un AINE, preferentemente AAS. La vía de administración puede ser oral, bronquial o nasal. Estas dos últimas son más seguras, pero, si son negativas, se debe completar el diagnóstico con una prueba de exposición oral, que es la prueba definitiva para confirmar o descartar EREA¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

C

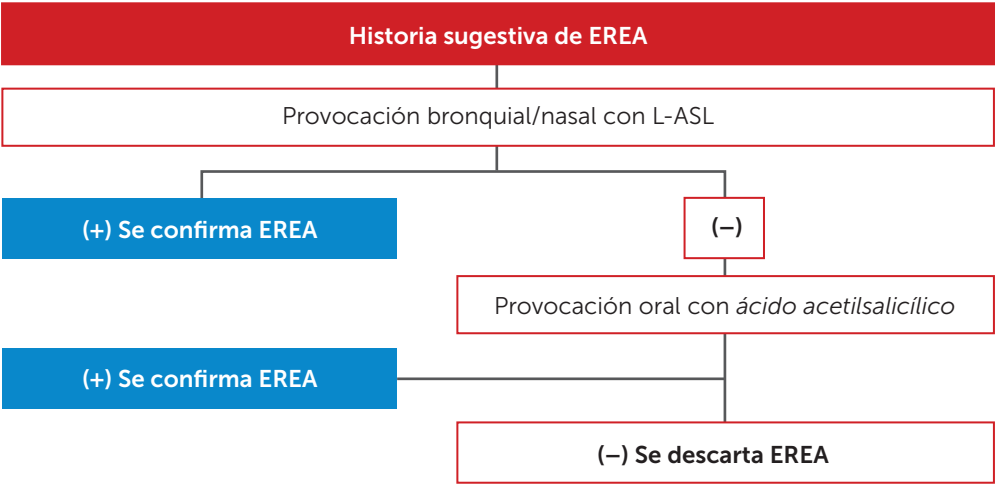


FIGURA 8.3. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA) con síntomas de asma⁵⁸.

L-ASL: acetil salicitato de lisina.

8.5.2 Tratamiento

Hay que abordar el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades de base¹⁵⁰. Se ha observado mejoría en los pacientes con EREA y asma moderada o grave tras la adición de ARLT al tratamiento habitual¹⁵¹ o tras una cirugía endoscópica de los senos¹⁵². Además, el uso de fármacos biológi-

B

cos puede ser útil en el tratamiento de pacientes con EREA. Omalizumab reduce significativamente el uso de medicación de alivio en pacientes con asma grave alérgica y con EREA¹⁵³ y los LT en orina¹⁵⁴. Además, algunos pacientes tratados con omalizumab pueden llegar a tolerar los AINE, aunque debe comprobarse siempre mediante pruebas de exposición controlada¹⁵⁵. Los fármacos biológicos que se dirigen contra la inflamación eosinofílica (mepolizumab¹⁵⁶, reslizumab¹⁵⁷ y benralizumab¹⁵⁸, así como dupilumab¹⁵⁹) en pacientes con asma y endotipo T2-alto, podrían ser potencialmente beneficiosos para pacientes con EREA.

B

Deben evitarse los AINE inhibidores de la COX-1¹⁶⁰ (tabla 8.3). Se recomiendan los AINE inhibidores, total (celecoxib, etoricoxib, parecoxib)¹⁶², o parcialmente selectivos de la COX-2 (nabumetona, meloxicam)¹⁶³, siempre tras comprobar su tolerancia mediante exposición oral controlada. No deben recomendarse dosis superiores a 500 mg de paracetamol sin comprobar su tolerancia¹⁴⁵.

C

Tabla 8.3. Clasificación de algunos AINE según la capacidad de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa ¹⁶¹	
Inhibidores potentes COX-1 y COX-2	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, metamizol
Inhibidores débiles de COX-1 y COX-2	Paracetamol
Inhibidores de COX-2	
- Parcialmente selectivos (inhiben COX-1 de forma dosis-dependiente)	Meloxicam, nabumetona
- Altamente selectivos	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

En casos seleccionados (pacientes con asma grave no controlada, poliposis nasal recurrente con varias cirugías endoscópicas de los senos a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento apropiado), se podría plantear una desensibilización AAS¹⁶⁴. Se ha demostrado que puede mejorar los síntomas nasales, el control del asma y la calidad de vida de los pacientes con EREA^{165,166}. Además, estos efectos se mantienen en el tiempo a pesar de requerir dosis más bajas de AAS¹⁶⁷, si bien el procedimiento no está exento de la aparición de efectos adversos asociados¹⁶⁸. La dosis de mantenimiento no se debería retirar, pues se pierde el efecto terapéutico y reaparecen las reacciones adversas al tomar AINE¹⁶⁹. No obstante, se debe valorar el coste-beneficio de seguir un tratamiento crónico con dosis elevadas de AINE. Mientras se mantiene dicho tratamiento, el paciente puede tolerar también otros AINE diferentes al AAS¹⁷⁰.

B

C

Tanto las provocaciones como la desensibilización no son técnicas rutinarias y deben llevarse a cabo por personal cualificado y con el equipamiento adecuado para controlar las reacciones¹⁵⁰.

C

8.6 Obstrucción laríngea inducible

El Grupo de Trabajo de la ERS/ELS/ACCP definió la obstrucción laríngea inducible (OLI), antes conocida como disfunción de cuerdas vocales, como una condición que produce problemas respiratorios súbitos secundarios a una obstrucción de la vía respiratoria a nivel de la laringe glótica o supraglótica. Estos ataques están caracterizados por la presencia de disnea, estridor de origen laríngeo y otros síntomas como tos, globo faríngeo o disfonía¹⁷¹.

C

El término inducible se refiere al mecanismo por el que se desencadena la crisis de obstrucción, que puede incluir el ejercicio físico o la presencia de irritantes externos (olores, químicos) o internos (reflujo gastroesofágico).

C

Su presentación puede sugerir un ataque asmático, así como otras patologías laríngeas como la parálisis o la distonía. Es posible su asociación con asma, lo que dificulta el diagnóstico. Se observa OLI en alrededor del 25 % de los individuos con asma, con una tendencia a una mayor frecuencia en los casos de asma grave¹⁷².

C

Como desencadenantes de episodios de OLI, los mecánicos (hablar, gritar y tragar) y el olor a vinagre son más frecuentes que la exposición a pólenes y humedad, más característicos de la exacerbación asmática¹⁷³.

C

Para el diagnóstico, es fundamental la sospecha clínica. Existen cuestionarios que pueden ayudar en la distinción de asma y OLI¹⁷⁴. El aplanamiento de la rama inspiratoria de la curva de flujo-volumen tiene poca utilidad en el diagnóstico de OLI¹⁷⁵, pero puede ser orientativa. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante vídeo-endoscopia laríngea, que muestra la aducción paradójica de la laringe durante la inspiración, o menos frecuentemente, durante la espiración. Habitualmente, se requiere provocación con ejercicio o inhalación de manitol o metacolina¹⁷⁶.

C

Recientemente, se ha propuesto el uso de la tomografía computarizada (TC) dinámica para demostrar el cierre laríngeo paradójico durante las crisis¹⁷².

C

En el tratamiento de la OLI en fase aguda, pueden ser de utilidad técnicas respiratorias para controlar el flujo inspiratorio. Los sedantes suaves (ketamina, benzodiacepinas) han mostrado utilidad, así como la respiración de Heliox (combinación de oxígeno y helio) o la ventilación no invasiva¹⁷⁷.

B

El tratamiento a largo plazo busca reducir la intensidad y la frecuencia de las crisis. En el primer escalón está la reeducación logopédica centrada en técnicas respiratorias y de relajación de la musculatura laríngea.

B

En casos refractarios o en los que no son candidatos a logopedia, puede probarse la infiltración de toxina botulínica en los músculos tiroaritenoides¹⁷⁸.

B

En casos seleccionados de OLI supraglótica, se han ensayado con éxito técnicas quirúrgicas transorales con láser¹⁷⁹.

C

No existe evidencia sólida para la indicación de traqueostomía en estos pacientes; no obstante, se ha reportado algún caso¹⁸⁰.

C

8.7 Asma y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

La COVID-19 está ocasionada por la infección del betacoronavirus SARS-CoV-2. De elevada transmisibilidad aérea, rápidamente, a las pocas semanas de su aparición (Wuhan [Hubei, China central], diciembre de 2019) devino en pandemia grave¹⁸¹.

A

Clínicamente cursa de forma variada. Desde procesos leves con pocos (o sin) síntomas, a otros similares a los de la gripe (fiebre, tos, mialgia y astenia), a formas graves con infiltrados pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria aguda grave (5-20 %) y en ocasiones la muerte (2,3-3,8 %)¹⁸²⁻¹⁸⁷.

C

En niños es menos frecuente¹⁸⁸, en estos sigue un patrón de transmisión diferente, solo una minoría de los casos índice (< 20 %) se identifican en edad pediátrica¹⁸⁹. Las manifestaciones clínicas son generalmente más leves, aunque los lactantes pueden ser más vulnerables¹⁹⁰⁻¹⁹².

C

La evidencia disponible muestra que padecer asma (no grave) o alergia no se asocia a una mayor probabilidad para desarrollar, cursar con mayor gravedad o fallecer por la COVID-19^{187,193-197}. Sin embargo, en el asma grave la información disponible es ambivalente, algunas series constatan una mayor morbimortalidad^{198,199}, o con exacerbaciones en el año previo²⁰⁰, otras no^{201,202}.

B

Se recomienda no efectuar pruebas de función pulmonar y de esputo inducido a los pacientes infectados y en toda la población durante los periodos álgidos de la pandemia (picos de las oleadas). No obstante, fuera de ellas, se pueden realizar siguiendo determinadas normas de bioseguridad²⁰³⁻²⁰⁵.

D

En el tratamiento de los pacientes con asma infectados por el SARS-CoV-2, no se emplearán nebulizadores para la aerosolización de fármacos (sino dispositivos acoplados a espaciadores o cámaras de inhalación), ni equipos de ventilación no invasiva de una sola rama y sin filtro bacteriano ubicado antes del puerto de salida²⁰⁶⁻²⁰⁸.

C

No existe evidencia que constate que los tratamientos habitualmente empleados en el tratamiento de mantenimiento del asma, particularmente los GCI, empeoren el pronóstico de la COVID-19. Por ello, los pacientes deberán seguir tomando el tratamiento para el asma previamente prescrito. Incluso en una exacerbación asmática, recibirán los glucocorticoides sistémicos habituales que se precisen.

D

Tabla 8.4. Posibles interacciones farmacológicas entre los medicamentos empleados en el tratamiento de la COVID-19 y los del asma (basado en los propuestos por el Grupo Neumo SEFH 2020)^{21,2}

Grupo	Medicamento	Anakinra	Baricitinib	Molnupiravir	Nirmatrelvir/ritonavir	Remdesivir	Sotrovimab	Tocilizumab
Agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados	Formoterol	↔	↔	↔	↑ [formoterol] ⁷	↔	↔	↔
	Indacaterol	↔	↑ [baricitinib] ³	↔	↑ [indacaterol] ⁷	↑ [Remdesivir] ³	↔	↔
	Olodaterol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Salbutamol	↔	↑ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Salbutamol] ⁷	↔	↔	↔
	Salmeterol	↔	↔	↔	↑ [Salmeterol]	↔	↔	↔
	Terbutalina	↔	↑ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Terbutalina] ⁷	↔	↔	↔
	Vilanterol	↔	↑ EA ⁴	↔	↑ [Vilanterol] ⁷	↔	↔	↔
Anticolinérgicos inhalados	Ipratropio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Tiotropio	↔	↑ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Vilanterol] ⁷	↔	↔	↔
	Glicopirronio	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Beclometasona	↔	↓ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Beclometasona] ¹⁸	↑ [Remdesivir] ³	↔	↑ EA ⁴
Gluocorticoides inhalados	Budesonida	↔	↓ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Budesonida] ¹⁸	↔	↔	↑ EA ⁴
	Ciclesonida	↔	↑ EA ⁴	↔	↑ [Ciclesonida] ¹⁸	↔	↔	↑ EA ⁴
	Fluticasona	↔	↑ [Baricitinib] ^{3,5} + ↓ [Baricitinib] ^{3,6}	↔	↑ [Fluticasona] ¹⁸	↑ [Remdesivir] ³	↔	↑ EA ⁴
	Mometasona	↔	↓ [Baricitinib] ³	↔	↑ [Mometasona] ¹⁸	↔	↔	↑ EA ⁴

Por otro lado, algunos estudios *in vitro* han observado que los GCI reducen la replicación del SARS-CoV-2 en las células epiteliales respiratorias²⁰⁹. Además, los datos de los estudios *in vivo* efectuados parecen sugerir que el tratamiento con GCI podría ofrecer cierta capacidad protectora contra la infección^{210,211}.

B

Aunque la información disponible es limitada, podría existir cierta interacción farmacológica entre algunos de los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección y los del asma (tabla 8.4)^{210,211}. Se recomienda extremar la vigilancia clínica cuando se administren dichos medicamentos conjuntamente. Es posible que en algún caso se deba considerar ajustar las dosis, al alza o a la baja (tabla 8.4)²¹².

C

Los pacientes con asma grave en tratamiento con fármacos biológicos no cursan con una mayor gravedad de la infección por SARS-CoV-2^{201,202}.

B

No obstante, en caso de infección, se aconseja posponer la administración del biológico hasta su resolución.

D

No existe evidencia que desaconseje la vacunación frente al virus en los pacientes con asma. Estaría contraindicada en pacientes con reacciones de anafilaxia previas a la vacuna o a alguno de sus componentes²¹⁴.

D

8.8. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

8.8.1 Concepto y definición

La ABPA es una enfermedad respiratoria debida a una reacción de hipersensibilidad causada por la colonización bronquial por *Aspergillus fumigatus*, que afecta fundamentalmente a pacientes con asma y/o con FQ²¹⁵.

D

La inhalación repetida de esporas de *Aspergillus fumigatus* genera en huéspedes susceptibles una respuesta de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE), tipo III (complejo inmune mediada por IgG) y tipo IV (mediada por células) sin invasión de tejidos^{216,217}.

C

La prevalencia de ABPA oscila entre 0,7-3,5 % en asma y 9 % en FQ^{218,219}.

C

Los síntomas más frecuentes son la tos, dificultad respiratoria, expectoración de tapones de moco, sibilancias y más raramente dolor torácico o hemoptisis^{216,221,222}.

C

8.8.2 Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de ABPA se basa en la combinación de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Los criterios de la ISHAM de 2013, actualizados en 2016, han sido los más utilizados hasta la actualidad^{222,223} (tabla 8.5).

D

Asano *et al.*²²⁴ proponen nuevos criterios diagnósticos para la aspergilosis/micosis broncopulmonar alérgica (ABPA/M), con mayor sensibilidad y especificidad comparados con los de Patterson y Rosenberg y los de la ISHAM, incluso en casos atípicos sin asma o sin cultivos positivos para *Aspergillus*.

C

Recientemente se publicaron las guías del grupo de trabajo ISHAM-ABPA 2024 sobre diagnóstico, clasificación y tratamiento de la ABPA/M cuyas principales modificaciones han sido reducir el punto de corte de Ig E y la diferenciación de los criterios para diagnóstico de ABPA y MBPA por separado²²⁵.

C

La MBPA debe ser sospechada en pacientes con posible ABPA pero Ig E específica a *A. fumigatus* < 0,35 kUA.L-1.

El nivel sérico de IgE total es una prueba útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la ABPA. El punto de corte de Ig E para el diagnóstico se establece en 500 UI.mL-1²²⁵ en lugar de 1000 UI.mL-1 utilizado hasta el momento^{226,227}. Un aumento de > 50% se usa para diagnosticar una exacerbación y un descenso mínimo de 20% para valorar la respuesta al tratamiento²²⁸.

C

La mayoría de los pacientes presentan sensibilización a *Aspergillus* demostrada mediante pruebas cutáneas. La IgE específica > 0,35 Ku/l tiene una sensibilidad de 100 % y especificidad del 66,2 %²²².

C

La IgG específica contra *A. fumigatus* está presente en el 69-90 % de los pacientes con ABPA. Un punto de corte de 27 mg/l tiene alta sensibilidad y especificidad²²⁷. Sin embargo, el punto de corte difiere según las recomendaciones del fabricante y diferentes poblaciones variando desde > 27 mgA.L-1 en la India a > 60 mgA.L-1 en Japón²²⁵.

C

En cuanto a la eosinofilia periférica, un recuento de eosinófilos en sangre > 500 cél/l se ha considerado un criterio relevante para el diagnóstico²²⁹.

C

El grupo ISHAM-ABPA no recomienda la determinación de galactomanano sérico ni el uso rutinario de antígenos recombinantes de *Aspergillus* para el diagnóstico de ABPA²²⁵.

C

El hallazgo más frecuente en la radiografía de tórax son los infiltrados, mientras que en la TC de tórax son las bronquiectasias, impactaciones mucoides, nódulos centrolobulillares, opacidades de árbol en gemación, entre otros²³⁰. El moco de alta atenuación (HAM), definido como un moco visualmente más denso que el músculo esquelético paraespinal, es un hallazgo patognomónico de ABPA.

C

La TC se recomienda en el momento del diagnóstico y la Rx tórax para valorar la respuesta al tratamiento²²⁵.

C

La FBC no se recomienda de forma rutinaria para el diagnóstico de ABPA²²⁵.

C

Tabla 8.5. Criterios diagnósticos ISHAM 2013, actualización 2016

Condiciones predisponentes

- Asma
- Fibrosis quística.
- EPOC
- Enfermedad fibrocavitaria posttuberculosa

Criterios obligatorios (ambos deben de estar presentes)

- Niveles de IgE específica *A. fumigatus* > 0,35 kUA/l (o pruebas cutáneas positivas si no está disponible la IgE específica).
- Nivel total de IgE sérica elevado de > 1.000UI/ml (si los pacientes reúnen todos los “otros criterios”, un valor de IgE < 1.000 IU/ml puede ser aceptado).

Otros criterios (al menos dos de tres)

- Anticuerpos IgG específicos a *A. fumigatus* en suero > 27 mgA/l.
- Eosinofilia total > 500 células/ul en pacientes no tratados con glucocorticoides.
- Opacidades pulmonares radiográficas consistentes con ABPA.

Tabla 8.6. Clasificación de la ABPA en función de las alteraciones radiológicas

- ABPA-S (ABPA serológica): reúne criterios de ABPA en ausencia de manifestaciones radiológicas.
- ABPA-B (ABPA con bronquiectasias).
- ABPA-HAM (ABPA-High attenuation mucus): ABPA, con tapones de moco de alta atenuación en el TACAR.
- ABPA-CPF (ABPA-Chronic pleuropulmonary fibrosis): reúne criterios diagnósticos de ABPA con al menos 2 de los rasgos radiológicos sugestivos de fibrosis (incluyendo lesiones fibrocavitarias, fibrosis pulmonar, engrosamiento pleural) sin presencia de impactaciones mucoides.

8.8.3 Clasificación

En función de los hallazgos radiológicos en la TACAR, la enfermedad se clasifica en:

- ABPA serológica.
- ABPA con bronquiectasias.
- ABPA con tapones mucosos de alta atenuación.
- ABPA con fibrosis crónica²³¹ (tabla 8.6).

Las recomendaciones del grupo ISHAM-ABPA 2024 establecen diferenciación entre ABPA con tapones de moco y ABPA con moco de alta atenuación²²⁵.

En función de la respuesta a glucocorticoides se clasifica en 5 etapas:

- Aguda.

- Remisión.
- Exacerbación.
- Asma dependiente de glucocorticoides.
- Enfermedad pulmonar fibrótica^{223,232}.

C

El grupo ISHAM-ABPA 2024 establece 5 categorías en función de la clínica y respuesta al tratamiento: ABPA aguda, respuesta, remisión, ABPA dependiente de tratamiento y ABPA avanzada²²⁵.

C

8.8.4 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la ABPA son: control de síntomas, prevenir exacerbaciones, evitar pérdida de función pulmonar y de daño estructural, en especial bronquiectasias.

La reducción de los niveles de IgE al 25-50 % se correlaciona con mejoría clínica y radiológica²²⁸.

C

Los glucocorticoides sistémicos constituyen el pilar de su tratamiento. Ayudan a aliviar los síntomas y disminuyen la obstrucción, los niveles de IgE sérica y la eosinofilia en sangre²¹⁵.

C

Las pautas más utilizadas son prednisolona 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas, seguida de 0,5 mg/kg/día en días alternos durante 8 semanas, luego disminución de 5 mg cada 2 semanas, con una duración total de 3-5 meses²³³ o 0,75 mg/kg/día durante 6 semanas, seguido de 0,5 mg/kg/día durante 6 semanas, luego disminución de 5 mg cada 6 semanas y supresión en 8-10 meses^{234,235}. **Varios centros utilizan dosis intermedias entre ambas pautas (0,5, 0,25 y 0,125 mg /kg/día durante 4 semanas cada dosis seguido de descenso de 5 mg cada 2 semanas hasta supresión)**²³⁶.

B

Se aconseja añadir tratamiento antifúngico con itraconazol (200 mg 2 veces al día durante 16 semanas) o voriconazol para reducir la carga fúngica con la consiguiente supresión de la respuesta inflamatoria^{237,238}.

C

No existen ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para establecer la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en el tratamiento de la ABPA. Sin embargo, la implicación de una respuesta de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y de la vía Th2 sugieren que podrían tener un papel destacado.

D

Con omalizumab se ha observado mejoría de los síntomas de asma, reducción de los niveles de FE_{NO}, de las exacerbaciones, de IgE sérica y del requerimiento de la dosis de glucocorticoides²³⁹.

C

Se han publicado casos aislados de combinación de omalizumab con mepolizumab²⁴⁰.

C

Mepolizumab²⁴¹, benralizumab^{242,243}, dupilumab y tezepelumab han sido usados en pacientes con ABPA²⁴⁴.

C

Se han publicado algunos casos con tratamientos secuenciales por falta de respuesta al tratamiento biológico inicial. Tras fracaso de omalizumab con respuesta a mepolizumab²⁴⁵ o benralizumab²⁴⁶; o con fracaso inicial a mepolizumab con respuesta posterior a benralizumab²⁴⁷.

C

8.9. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

8.9.1 Concepto y definición

La GEPA (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) es una forma rara de vasculitis encuadrada, según la clasificación de Chapel Hill Consensus Conference (CHCC 2012), dentro del grupo de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrotizante rica en eosinófilos y una vasculitis necrotizante con afectación predominante de vasos de pequeño a mediano calibre asociada a eosinofilia y asma²⁴⁸.

B

En la actualidad, se considera a la GEPA como una variante clínica emergente de vasculitis asociada a ANCA, en cuya patogenia interviene una respuesta autoinmunitaria de tipo Th2²⁴⁹.

B

Por lo general, los ANCA son positivos en el 30-47 % de los pacientes con GEPA y generalmente son p-ANCA (MPO-ANCA). En una minoría de casos se observan c-ANCA, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la granulomatosis con poliangeítis (anteriormente enfermedad de Wegener)²⁵⁰.

La incidencia de la GEPA es inferior a 4 casos por millón de personas/año y la prevalencia por debajo de 31 casos por millón de personas²⁵¹.

C

Se estima que la edad de comienzo oscila entre los 40-59 años y que, en el momento del diagnóstico, más del 90 % de los pacientes presentan una historia previa de asma de más de 5 años²⁵². Algunos estudios observaron una mayor frecuencia en mujeres que en hombres²⁵³.

C

Clínicamente, la GEPA se manifiesta de manera heterogénea y evoluciona en tres fases: prodrómica (asma, rinosinusitis y poliposis nasal), eosinofílica (eosinofilia periférica y afectación de los órganos), y vasculítica (manifestaciones clínicas por vasculitis de vasos de pequeño calibre). Estas tres fases no

C

son necesariamente sucesivas, pueden superponerse y algunos pacientes no experimentan todas las fases^{254,255}.

C

El asma en la GEPA generalmente es grave en más del 65 % de los pacientes, dependiente de glucocorticoides y precede a la enfermedad sistémica²⁵¹.

C

La presencia de asma grave refractaria y/o de inicio tardío asociada a eosinofilia > 10 % o infiltrados pulmonares obliga a descartar GEPA.

8.9.2. Confirmación diagnóstica

Aunque la biopsia (pulmonar, cardíaca, de nervio o piel) es la prueba de referencia para el diagnóstico de GEPA, la mayoría de los pacientes se diagnostican por criterios clínicos²⁵⁶. La última guía de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) publicada en 2023 recomienda no retrasar el inicio del tratamiento mientras se espera la confirmación histológica²⁵⁷.

B

Ante la ausencia de criterios diagnósticos definidos, se han identificado unas señales de sospecha basadas en la evidencia y consenso de expertos²⁵⁸.

B

El diagnóstico de GEPA se basa en la combinación de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio. La presencia de al menos cuatro de los seis criterios propuestos en la clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990²⁵⁹ (tabla 8.7) proporciona una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 99,7 %. Dicha clasificación no incluye la determinación de los ANCA, lo cual puede ocasionar superposiciones con otras vasculitis.

C

Recientemente, la ACR/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) ha validado unos criterios para ayudar a diferenciar la GEPA de otras vasculitis de vasos de pequeño-mediano calibre una vez descartadas otras enfermedades simuladoras²⁶⁰ (tabla 8.8). Una puntuación ≥ 6 puntos permite clasificar una vasculitis como GEPA con una sensibilidad del 85 % (IC 95 %: 77 a 91) y una especificidad del 99 % (IC 95 %: 98 a 100).

C

La alta especificidad diagnóstica de un test de ELISA positivo para MPO-ANCA o PR3-ANCA puede permitir, en un contexto clínico adecuado, prescindir de la necesidad de biopsia.

B

Los pacientes con ANCA positivos (generalmente MPO-ANCA) tienen más afectación renal y de nervios periféricos, mientras que la cardiomiopatía y posiblemente los infiltrados pulmonares son más frecuentes en los ANCA negativos.

Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos confirmaron la afectación cardíaca como uno de los factores de riesgo más importantes para la mortalidad específicamente en pacientes con GEPA (tasa de mortalidad estandarizada = 3,06)^{255,256,259}.

Tabla 8.7. Criterios diagnósticos de GEPA según el American College of Rheumatology 1990²⁵⁹

La presencia de al menos cuatro de los seis criterios:

- 1. Asma
- 2. Eosinofilia (> 10 % del total de glóbulos blancos)
- 3. Neuropatía (mono- o polineuropatía)
- 4. Infiltrados pulmonares no fijos
- 5. Anomalías de los senos paranasales
- 6. Infiltración eosinofílica extravascular en biopsia. Hallazgos histológicos de vasculitis

Tabla 8.8. Criterios de clasificación de GEPA según el American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology 2022²⁶⁰

Una puntuación ≥ 6 es necesaria para clasificar como GEPA una vasculitis de vasos de pequeño-mediano tamaño*

Criterios clínicos	
• Enfermedad obstructiva de la vía aérea	+3
• Pólipos nasales	+3
• Mononeuritis múltiple	+1
Criterios de laboratorio y biopsia	
• Recuento de eosinófilos en sangre > 1 × 10 ⁹ /litro	+5
• Biopsia con inflamación extravascular de predominio eosinofílico	+2
• Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) o antiproteasa 3 (anti-PR3) positivos	-3
• Hematuria	-1

* Estos criterios deberían ser aplicados para clasificar a un paciente como GEPA cuando el diagnóstico de vasculitis de vasos de mediano-pequeño calibre está confirmado.

La guía publicada por el ACR y la Vasculitis Foundation (ACR/VF 2021) definió como GEPA activa aquella en la que existen signos y/o síntomas clínicos nuevos, persistentes o que empeoran y no están relacionados con daño previo; GEPA grave cuando existe vasculitis con manifestaciones que ponen en peligro la vida o los órganos (por ejemplo, hemorragia alveolar, glomerulonefritis, vasculitis del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, isquemia mesentérica, isquemia de extremidades o dedos), y GEPA no grave en casos de vasculitis sin manifestaciones que pongan en peligro la vida o los órganos (por ejemplo, rinosinusitis, asma, síntomas sistémicos leves, enfermedad cutánea no complicada, artritis inflamatoria leve)²⁶¹.

Recientemente se ha publicado la actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA que clasifica la enfermedad a efectos de tratamiento según presente compromiso de órgano vital o no (en lugar de la gravedad)²⁵⁸.

B

8.9.3. Tratamiento

Es importante a la hora de decidir el tratamiento considerar la gravedad y si la GEPA está activa o en remisión.

C

El tratamiento se divide en 2 partes: 1) fase de inducción de la remisión y 2) fase de mantenimiento.

La guía ACR/VF 2021 ha establecido nuevas recomendaciones, en su gran mayoría condicionales para el tratamiento de la GEPA grave y no grave²⁶¹. La guía EULAR 2023 proporciona un algoritmo terapéutico para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con y sin manifestaciones que pongan en peligro los órganos o la vida (Fig. 8.4)²⁵⁷. Concretamente:

C

- a. Se recomienda como tratamiento de inducción de la remisión en la GEPA activa con manifestaciones que ponen en peligro los órganos o la vida dosis altas de esteroides orales (1 mg/kg/día) o pulsos endovenosos (por ejemplo, *metilprednisolona* IV, 500 mg/día, durante 3-5 días, 3 semanas, seguida de glucocorticoides orales con reducción progresiva hasta dosis de 10 mg o menos) asociado generalmente a *ciclofosfamida* (2 mg/kg/día por vía oral o 15 mg/kg IV cada 2 semanas x 3 dosis, seguida de 15 mg/kg cada 3 semanas x 3 dosis adicionales)^{257,261-263}.

C

Se han publicado experiencias con *rituximab* en formas refractarias^{264,265}, pero no hay estudios controlados. Solo se ha utilizado en GEPA con afectación renal, pero su eficacia está menos establecida que en otras vasculitis asociadas a ANCA (sobre todo si es ANCA-), mostrando recidiva de enfermedad nasosinusal y asma refractaria a pesar de *rituximab*. La EULAR 2023²⁵⁷ considera el *rituximab* como alternativa en caso de dosis acumuladas máximas de *ciclofosfamida* o necesidad de preservar la fertilidad.

C

- b. Se recomienda para el tratamiento inicial de inducción de la remisión en la GEPA sin compromiso de órgano vital con enfermedad refractaria/recidiva la asociación de glucocorticoides (*prednisona* a dosis de 0,5-1 mg/kg/día con reducción progresiva)²⁵⁶ con *mepolizumab*²⁶⁷ o *benralizumab*²⁶⁸ y como segunda opción la asociación de *azatioprina*, *micofenolato*, *metotrexato* o *rituximab* con limitada evidencia^{267,269-273}. En el caso de GEPA de inicio sin compromiso de órgano vital el tratamiento de inducción consiste solo en glucocorticoides.

C

- c. En los pacientes con GEPA que alcanzaron remisión con *ciclofosfamida* (generalmente 3-6 meses) se recomienda como tratamiento de mantenimiento glucocorticoides orales a las dosis mínimas asociado al uso de *azatioprina* (2 mg/kg/día), *metotrexato* (7,5 mg/semana oral o subcutáneo con aumento de 2,5 mg cada semana hasta dosis máxima de 20-25 mg/semana acompañado de ácido fólico 1 mg/día), o *micofenolato* (solo experiencia en series de casos), *mepolizumab* 300 mg mensual o *rituximab* durante 18-36 meses o a largo plazo en caso de recidivas frecuentes^{103,115,148,209,211}.

C

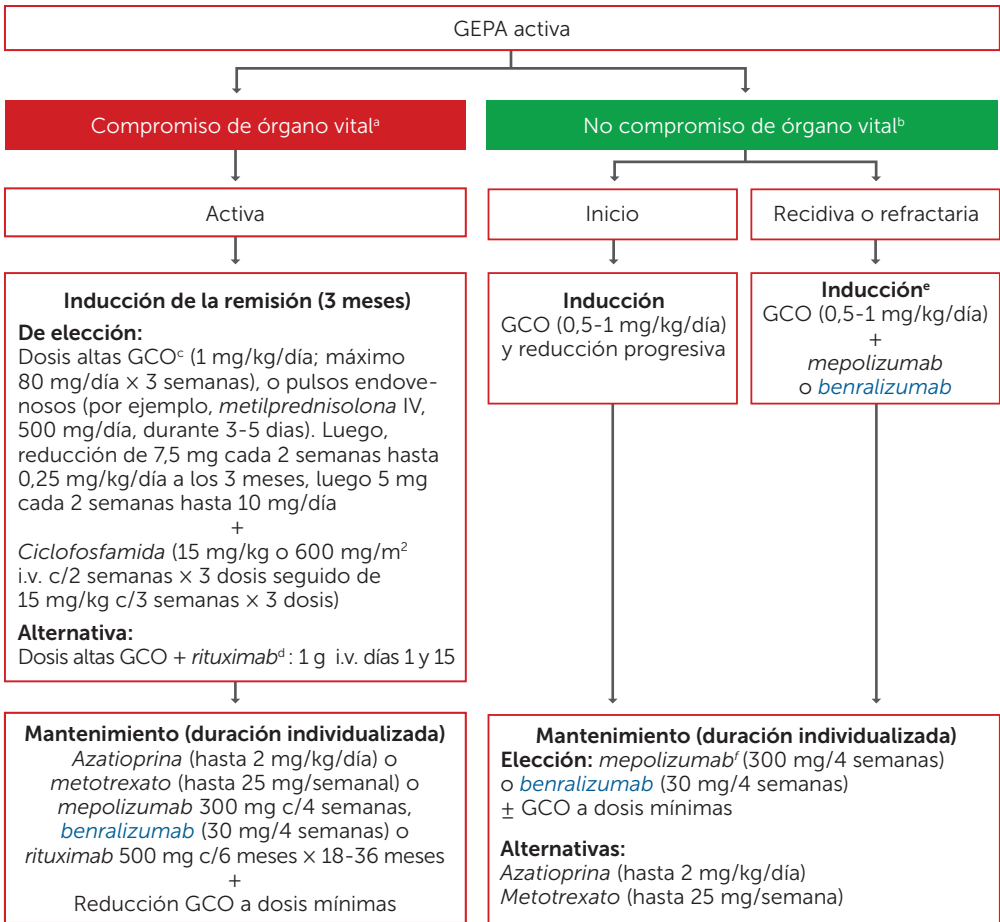


FIGURA 8.4. Tratamiento de la GEPA.

GCO: glucocorticoides orales. ^aAfectación renal (glomerulonefritis), afectación del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, enfermedad retroorbitaria, isquemia mesentérica, hemorragia digestiva, isquemia de extremidades, hemorragia alveolar. ^bRinosinusitis, asma, enfermedad cutánea no complicada, artritis inflamatoria leve, miositis solo de músculo esquelético, epiescleritis, nódulos pulmonares no cavitados. ^cEn casos muy graves se puede valorar bolos i.v. (por ejemplo, metilprednisolona 500-1000 mg i.v. x 3-5 dosis y reducción progresiva, especialmente en fracaso renal o hemorragia alveolar. ^dElección: preservar fertilidad o dosis acumulada de *ciclofosfamida* asociada a riesgo de complicaciones. ^eEn pacientes que no toleren *mepolizumab* o *benralizumab* o no sea eficaz, pueden ser considerados de forma individualizada *azatioprina*, *metotrexato*, *micofenolato de mofetilo* o *rituximab*. ^f*Mepolizumab* o *benralizumab* de elección y las alternativas en caso de ineficacia o intolerancia a *mepolizumab* o *benralizumab*.

Modificado de Hellmich B, et al.²⁵⁷.

d. En los pacientes con GEPA sin compromiso de órgano vital la primera elección para el mantenimiento es *mepolizumab* o *benralizumab* asociado o no a dosis mínimas de glucocorticoides.

Respecto a *mepolizumab*, tanto la FDA como la EMA han aprobado su uso a dosis de 300 mg SC cada 4 semanas como tratamiento adicional en pacientes con GEPA a partir de los 6 años con enfermedad recurrente-remite o refractaria²⁷⁴. En un estudio de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, de 52 semanas de duración, en pacientes con antecedentes de GEPA recurrente o refractaria, *mepolizumab* 300 mg SC añadido al tratamiento estándar en comparación con placebo aumentó la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión, mejoró su calidad de vida y redujo las recaídas y las dosis de glucocorticoides orales²⁶⁶. Existe evidencia reciente, en práctica clínica habitual, de casi 3 años de tratamiento a largo plazo, donde *mepolizumab* reduce el uso de glucocorticoides, aumenta la proporción de pacientes sin síntomas, reduce las recaídas, las hospitalizaciones y visitas a urgencias, con un perfil de seguridad consistente previamente reportado²⁷⁵.

B

Recientemente, las agencias reguladoras han aprobado también la indicación de *benralizumab* en el tratamiento de la GEPA. Un estudio aleatorizado comparando *benralizumab* con *mepolizumab*, de 52 semanas de duración, en pacientes con antecedentes de GEPA recurrente o refractaria, mostró que ambos proporcionaban similares resultados para alcanzar la remisión, en la reducción de los glucocorticoides orales y en las recaídas²⁶⁸. Y un metaanálisis de ocho estudios, que incluyó un total de 396 pacientes tratados con *benralizumab* observó una reducción en la dosis diaria de GOC de -8,25 mg/día (IC del 95%, -9,39 a -7,10), que en el 56,8% de los casos alcanzó la remisión y en el 28,1% se redujeron o retiraron los inmunosupresores, con una incidencia de efectos adversos del 21,9%²⁷⁶. Otro estudio retrospectivo con 70 pacientes mostró que su eficacia se mantenía tras dos años de tratamiento²⁷⁷.

B

El AGNC puede persistir incluso después del tratamiento convencional de la GEPA, siendo motivo para indicación de *mepolizumab* a dosis de 100 mg mensual o *benralizumab* (30 mg/8 semanas).

8.10. Síndrome hipereosinofílico idiopático

8.10.1 Concepto y definición

El síndrome hipereosinofílico (SHE) idiopático es una enfermedad rara, caracterizada por una hiperproducción de eosinófilos en la médula ósea y, en consecuencia, niveles elevados de eosinófilos en sangre de forma persistente (≥ 1.500 cél/ μ l) con afectación de tejidos y órganos y sin ninguna causa subyacente conocida^{278,279}.

B

El diagnóstico de SHE idiopático requiere excluir otras causas secundarias de hipereosinofilia (parasitosis, fármacos, entidades como GEPA, ABPA, neumonía eosinofílica, etc.) incluyendo las neoplasias mieloides/linfoides con eosin-

B

ofilia asociada con *FIP1L1-PDGFR*A o mutaciones *PDGFR*A, *PDGFR*B, *FGFR*1, *PCM-JAK2*^{280,281}.

B

La incidencia de todos los tipos de SHE se estima entre 0,04-0,17 por 100.000 personas/año y la prevalencia es de 0,15-6,3^{282,283}.

B

En pacientes con infiltración tisular crónica o persistente, la liberación de moléculas efectoras por los eosinófilos activados puede resultar en daño tisular y disfunción de órganos²⁸⁴.

B

La presentación clínica es variable, los síntomas más frecuentes son cutáneos (prurito intratable, urticaria, angioedema), pulmonares (asma, sinusitis, infiltrados pulmonares), gastrointestinales, cardiovasculares (fibrosis endomiocárdica, tromboembolismo) y neurológicos^{279,285-287}.

B

8.10.2 Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de SHE idiopático se basa en la afectación y/o disfunción de un órgano sistémico, relacionada directamente con un recuento de eosinófilos $\geq 1.500/\mu\text{l}$ en dos o más determinaciones separadas por 4 semanas y/o eosinofilia tisular sin una causa secundaria²⁸⁴.

B

La Organización Mundial de la Salud ha establecido un algoritmo secuencial de diagnóstico diferencial de exclusión para todos los síndromes hipereosinofílicos, evaluando causas secundarias de hipereosinofilia, reordenamientos genéticos, translocaciones y mutaciones clonales²⁸⁰.

8.10.3 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la reducción sostenida del recuento de eosinófilos en sangre y en los tejidos para revertir y prevenir el daño y mejorar los síntomas²⁸⁰.

B

El tratamiento del SHE idiopático incluye glucocorticoides sistémicos y fármacos citotóxicos y/o inmunosupresores. Sin embargo, pueden fracasar en conseguir la remisión completa de la enfermedad y tienen importantes efectos secundarios^{286,287}.

B

Los pacientes que reciben tratamiento estándar para SHE presentan con frecuencia periodos de mal control de la enfermedad, con empeoramiento de los síntomas y aumento del recuento de eosinófilos, en ocasiones con compromiso de órganos²⁸¹.

C

Estudios previos con *mepolizumab* (administrado a dosis de 750 mg IV cada 4 o más semanas) demostraron reducción de la dosis de glucocorticoides y del recuento de eosinófilos, con buena tolerancia²⁸⁸⁻²⁹².

B

Un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 32 semanas, demostró que *mepolizumab* (300 mg subcutáneos cada 4 semanas), añadido al tratamiento estándar, redujo los brotes de la enfermedad en pacientes con enfermedad *FP1L1-PDGFR*A negativa no controlada (definida como > 2 brotes en el último año y recuento de > 1.000 eosinófilos/ μ l) comparado con placebo. La proporción de pacientes que experimentaron uno o más brotes durante el estudio fue un 50 % más bajo en el grupo *mepolizumab* que en el placebo (15 de 54 [28 %] frente a 30 de 54 [56 %]; $p = 0,002$); y la tasa de brotes resultó un 66 % más baja con *mepolizumab* comparado con placebo (0,50 frente a 1,46 por año, respectivamente; $p < 0,001$). También se observó una reducción del 92 % del recuento de eosinófilos²⁹³.

A

Un estudio de extensión abierto (estudio OLE) efectuado en pacientes (SHE *FIP1L1-PDGFR*A negativo) que habían recibido previamente placebo o *mepolizumab* durante el ensayo clínico de fase III y a los que luego se les administró *mepolizumab* 300 mg SC cada 4 semanas durante 20 semanas confirmó una reducción de los brotes, de la necesidad de GCO y del recuento de eosinófilos en sangre también a largo plazo²⁹⁴. Estos resultados han sido confirmados por un ensayo clínico reciente que reproduce el diseño y los hallazgos del estudio original^{295,296}.

B

Recomendaciones

8.1. El diagnóstico de ACO se establecerá en pacientes con LCFA persistente, fumadores o exfumadores con diagnóstico de asma documentada o en los que exista una PBD muy positiva o eosinofilia.	R2
8.2. Todos los pacientes con ACO serán tratados inicialmente con una combinación de GCI y LABA.	R2
8.3. En los pacientes con ACO tratados con combinación de GCI y LABA que se mantengan sintomáticos o con exacerbaciones se les añadirá un LAMA.	R2
8.4. En el tratamiento de mantenimiento del asma de la embarazada se recomienda utilizar los fármacos habitualmente empleados, LABA más GCI.	R1
8.5. En el tratamiento de las exacerbaciones en las embarazadas deberán seguirse los mismos algoritmos que en las no embarazadas, asegurando una adecuada oxigenación ($\text{SatO}_2 > 95 \%$) y monitorización del feto.	R1
8.6. Para disminuir el riesgo de complicaciones materno-fetales, las embarazadas con asma deberán seguir un control adecuado orientado a prevenir exacerbaciones graves.	R1
8.7. En el asma de inicio en el adulto o si se produce un deterioro de un asma previa, se recomienda descartar un asma relacionada con el trabajo.	R2

8.8. El diagnóstico de asma ocupacional debe confirmarse mediante pruebas objetivas. Y en los casos con etiopatogenia alérgica, mediante pruebas inmunológicas.	R2
8.9. La prueba de referencia para el asma ocupacional inmunológica es la prueba de broncoprovocación específica.	R2
8.10. En el tratamiento del asma ocupacional inmunológica se recomienda eliminar la exposición al agente causal.	R2
8.11. En el asma inducida por el ejercicio físico se recomienda realizar ejercicios de calentamiento previos al inicio de la actividad deportiva.	R1
8.12. En el asma inducida por el ejercicio físico los SABA, empleados de manera ocasional, son la opción más efectiva de tratamiento a corto plazo.	R1
8.13. En el asma inducida por el ejercicio físico los GCI disminuyen la frecuencia e intensidad de síntomas, por lo que su uso es recomendable en pacientes que precisen de manera habitual SABA.	R1
8.14. En el asma inducida por el ejercicio físico los ARLT son una opción terapéutica menos efectiva que los GCI en la prevención de la broncoconstricción, y no sirven para revertir una obstrucción ya establecida.	R1
8.15. Se recomienda evaluar el grado de control para determinar la necesidad de subir el escalón terapéutico en pacientes asmáticos conocidos que presentan asma inducida por ejercicio.	R1
8.16. En los pacientes con asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales, es conveniente descartar una enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA), especialmente en casos de asma grave.	R1
8.17. Los pacientes con EREA evitarán el tratamiento con cualquiera de los fármacos de la clase terapéutica AINE inhibidores de la COX-1.	R1
8.18. En el tratamiento analgésico o antiinflamatorio de los pacientes con EREA se utilizará de elección medicación alternativa (opiáceos, corticosteroides sistémicos). Tras demostrar su tolerancia, se pueden emplear paracetamol a dosis menores de 500 mg e inhibidores selectivos de la COX-2 (<i>celecoxib</i> , <i>etoricoxib</i> , <i>parecoxib</i>).	R2
8.19. Debe considerarse la adición de ARLT en los pacientes con asma moderada o grave y EREA.	R2
8.20. La desensibilización con AAS puede ser útil en casos seleccionados.	R2
8.21. Los fármacos biológicos pueden emplearse en pacientes con asma grave no controlada y EREA, especialmente si además cursan con poliposis nasal.	R2
8.22. El diagnóstico de la obstrucción laríngea inducible (OLI), antes conocida como disfunción de cuerdas vocales, debe plantearse tras sospecha clínica y confirmarse mediante vídeo-fibroscopia laríngea.	R1

8.23. El tratamiento de la fase aguda de la OLI debe incluir técnicas de reeducación logopédica (relajación de la musculatura laríngea) respiratorias.	R2
8.24. En el tratamiento de la fase aguda de una OLI, los sedantes pueden ser útiles, la toxina botulínica tipo A o la cirugía están reservados para los casos refractarios.	R2
8.25. Se recomienda descartar ABPA en todos los pacientes con asma grave no controlada.	R1
8.26. Para el diagnóstico de ABPA en los pacientes con asma se recomienda utilizar una combinación de datos clínicos, de laboratorio y radiológicos, siguiendo los criterios de la ISHAM 2016.	R1
8.27. En la ABPA aguda se recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides generalmente asociados a antifúngicos.	R1
8.28. En caso de exacerbaciones recurrentes de ABPA o dependencia de glucocorticoides, se recomienda ensayo terapéutico con fármacos biológicos.	R2
8.29. Se recomienda descartar una GEPA en todos los pacientes con asma eosinofílica grave no controlada de larga duración.	R2
8.30. Para el diagnóstico de la GEPA en pacientes con asma se recomienda utilizar una combinación de datos clínicos, de laboratorio (recuento de eosinófilos y determinación de ANCA en sangre) y radiológicos.	R1
8.31. En la GEPA grave y activa se recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides sistémicos en pulsos o a altas dosis orales asociado a <i>ciclofosfamida</i> o <i>rituximab</i> .	R2
8.32. En la GEPA no grave y activa se recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides asociados a <i>mepolizumab</i> o <i>benralizumab</i> como primera elección.	R2
8.33. Se recomienda descartar causas secundarias de hipereosinofilia y enfermedad hematológica mieloproliferativa antes de diagnosticar un SHE idiopático.	R1
8.34. El diagnóstico de SHE idiopático se establece (por criterios arbitrarios de expertos) ante la afectación y/o disfunción de un órgano sistémico, junto a un recuento de eosinófilos $\geq 1.500/\mu\text{l}$ en 2 o más determinaciones separadas por 4 semanas, y/o eosinofilia tisular de causa no establecida.	R2
8.35. El tratamiento de primera línea del SHE idiopático son los glucocorticoides, a los que se puede añadir inmunosupresores u otros fármacos ahorradores de glucocorticoides, pero su efecto puede ser insuficiente para reducir la eosinofilia en algunos pacientes.	R1
8.36. Se recomienda añadir <i>mepolizumab</i> al tratamiento con glucocorticoides en el SHE idiopático con el objetivo de reducir los brotes de la enfermedad, la necesidad de GCO y del recuento de eosinófilos.	R1

Bibliografía

1. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(3): 183-92.
2. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1241-9.
3. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 42-8
4. Hayden LP, Cho MH, Raby BA, Beaty TH, Silverman EK, Hersh CP; COPDGene Investigators. Childhood asthma is associated with COPD and known asthma variants in COPDGene: a genome-wide association study. *Respir Res*. 2018; 19 (1): 209.
5. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, Perret JL, Lodge CJ, Bui M, et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(1): 39-46.
6. Singh A, Liu C, Putman B, Zeig-Owens R, Hall CB, Schwartz T, et al. Predictors of Asthma/COPD Overlap in FDNY Firefighters With World Trade Center Dust Exposure: A Longitudinal Study. *Chest*. 2018; 154(6): 1301-10.
7. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Canadian Respiratory Research Network. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 429-38.
8. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(8):443-9.
9. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009; 64: 728-35.
10. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt 6, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2014; 44(2): 341-50.
11. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype: focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013; 107: 1053-60.
12. Koblízek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157: 189-201.
13. GINA-GOLD diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2015. Disponible en www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html
14. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 116: 291-307.
15. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016; 48(3): 664-73.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GINA-GOLD) 2017. Disponible en <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-spanish-Pocket-Guide-GOLD-2017.pdf>
17. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017a; 49(5): pii:1700068.
18. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Heterogeneity of asthma- COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 697-703.
19. Alcázar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA, Campuzano A, Pérez J. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: "the ESPIRAL-ES study". *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1115-24.
20. Song JH, Lee CH, Kim DK, Yoon H, Byun MK, Rhee CK, et al. Differences in prevalence of asthma-COPD overlap according to different criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (36): e12049.
21. Barczyk A, Maskey-Warzechowska M, Górka K, Barczyk M, Kuziemski K, Śliwiński P, Batura-Gabryel H, et al. Asthma-COPD Overlap-A Discordance Between Patient Populations Defined by Different Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr 26. pii: S2213-2198(19)30395-2.

22. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013; 8(5): e62985.
23. Menezes AM, de Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype COPD asthma. *Chest*. 2014; 145: 297-304.
24. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21: 74-9.
25. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Carnahan R, Gasana J. Prevalence and Features of Asthma-COPD Overlap in the U.S. 2007-2012. *Clin Respir J*. 2018; 12(8): 2369-77.
26. Ekerljung L, Mincheva R, Hagstad S, Bjerg A, Telg G, Stratelis G, et al. Prevalence, clinical characteristics and morbidity of the Asthma-COPD overlap in a general population sample, *Journal of Asthma*. 2018; 55: 5: 461-9.
27. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016a; 149: 45-52.
28. Nissen F, Morales DR, Mullerova H, Smeeth L, Douglas IJ, Quint JK. Concomitant diagnosis of asthma and COPD: a quantitative study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2018; 68(676): e775-e782.
29. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, Price D, Bateman ED, Bjermer L, et al. Prevalence and Characteristics of Asthma-COPD Overlap in Routine Primary Care Practices. *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16(9): 1143-50.
30. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a medicaid population. *Chest*. 2008; 134: 14-9.
31. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma*. 2011; 48: 279.
32. Park SY, Jung H, Kim JH, Seo B, Kwon OY, Choi S, et al. Longitudinal analysis to better characterize Asthma-COPD syndrome: Findings from an adult asthma cohort in Korea (COREA). *Clin Exp Allergy*. 2019; 49: 603-14.
33. Calle M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2373-83.
34. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013; 107: 724-31.
35. Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. *Int J Tub Lung Dis*. 2015; 19: 992-8.
36. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidome, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest*. 2016; 149: 1011-20.
37. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J*. 2013; 7(4): 342-6.
38. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD*. 2014; 11(2): 163-70.
39. Sadatsafavi M, Tavakoli H, Kendzerska T, Gershon A, To T, Aaron SD, FitzGerald JM; Canadian Respiratory Research Network. History of Asthma in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Comparative Study of Economic Burden. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(2): 188-96.
40. Turner RM, DePietro M, Ding B. Overlap of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients in the United States: Analysis of Prevalence, Features, and Subtypes. *JMIR Public Health Surveill*. 2018; 4(3): e60.
41. Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S, et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2859-68.
42. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016b; 11(9): e0160770.
43. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016; 110: 1-11.
44. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med*. 2016; 34: 72-77.

45. Golpe R, Suárez-Valor M, Martín-Robles I, Sanjuán-López P, Cano-Jiménez E, Castro-Añón O, et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1433-9.
46. Kumbhare S, Strange C. Mortality in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *South Med J*. 2018; 111(5): 293-8.
47. GEMA4.4. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5. 2019. Disponible en www.gemasma.com.
48. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017b. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Archivos de Bronconeumología*, 2017; 53 (6): 324-35.
49. Plaza V (Coord). GEMA4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(Suppl1): 2-54.
50. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*. 2015; 191: 758-66.
51. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(11): 1358-65.
52. Cosío BG, Dacal D, Pérez de Llano L. Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753466618805662..
53. Maselli DJ, Hanania NA. Management of Asthma COPD Overlap. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jul 31. pii: S1081-1206(19)30539-3.
54. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013; 6(2): 197-219.
55. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014; 312(11): 1114-21.
56. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 35: 28-33.
57. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 435-42.
58. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 23-30.
59. Lee SY, Park HY, Kim EK, Lim SY, Rhee CK, Hwang YI, et al. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 2797-803.
60. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al.; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1543-54.
61. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1198-207.
62. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016; 53: 1048-50.
63. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016; 38: 253-6.
64. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017; 151(1): 78-89.
65. Hanania NA, Chippes BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(4): 1629-33.
66. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 156-64.
67. Llanos JP, Bell CF, Packnett E, Thiel E, Irwin DE, Hahn B, et al. Real-world characteristics and disease burden of patients with asthma prior to treatment initiation with mepolizumab or omalizumab: a retrospective cohort database study. *J Asthma Allergy*. 2019; 12: 43-58.

68. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 891-90.
69. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019 May 20.
70. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, Radford K, Aleman F, Boylan C, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J.* 2017; 49: 3-43.
71. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1613-29.
72. Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, Brightling CE. T2 Biologics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 1405-16.
73. Bonham C, Patterson K, Strek M. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest.* 2018; 152(2): 515-27.
74. Grosso A, Locatelli F, Gini E, Albicini F, Tirelli C, Cerveri I, et al. The course of asthma during pregnancy in a recent, multicase-control study on respiratory health. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2018; 17: 14-6.
75. Grzeskowiak LE, Smith B, Roy A, Dekker GA, Clifton VL. Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. *ERJ Open Research.* 2016; 2(1): 00054-2015.
76. Martínez-Moragón E, Romero-Falcón A, García-Rivero JL. Algorithm for the management of asthma in pregnant women: a protocol to optimize processes in healthcare. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(12): 1003-12.
77. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014; 27(9): 934-42.
78. Tidemandsen C, Egerup P, Ulrik CS, Backer V, Westergaard D, Mikkelsen AP, et al. Asthma Is Associated With Pregnancy Loss and Recurrent Pregnancy Loss: A Nationwide Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Sep; 10(9): 2326-2332.e3.
79. Abdullah K, Zhu J, Gershon A, Dell S, To T. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55(2): 1901335.
80. Ali Z, Hansen AV, Ulrik CS. Exacerbations of asthma during pregnancy: Impact on pregnancy complications and outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36(4): 455-61.
81. Baarnes CB, Hansen AV, Ulrik CS. Enrolment in an Asthma Management Program during Pregnancy and Adherence with Inhaled Corticosteroids: The 'Management of Asthma during Pregnancy' Program. *Respiration.* 2016; 92(1): 9-15.
82. Powell H, Murphy VE, Hensley MJ, Giles W, Clifton VL, Gibson PG. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J Asthma.* 2015; 52(10): 1023-30.
83. Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Determinants if low risk of asthma exacerbations during pregnancy. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48(1): 23-8.
84. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(7-8): 931-45.
85. Murphy VE, Jensen ME, Gibson PG. Asthma during Pregnancy: Exacerbations, Management, and Health Outcomes for Mother and Infant. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38: 160-73.
86. Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, et al. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 772-9.
87. NAEP. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1): 34-46.
88. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonid in early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 392-5.
89. Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Barisic I, Gatt M, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital abnormalities: a European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1496-502.
90. Eltonsy S, Kettani F-Z, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med.* 2014; 108(1): 9-33.

91. Namazy JA, Schatz M. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39: 29-35.
92. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(2): 528-536.e1.
93. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(2): 407-12.
94. De Arujo GV, Leite DF, Rizzo JA, Sarinho ES. Asthma in pregnancy: association between the Asthma Control Test and the Global Initiative for Asthma classification and comparisons with spirometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203: 25-9.
95. Murphy VE, Jensen ME, Mattes J, Hensley MJ, Giles WB, Peek MJ, et al. The Breathing for Life Trial: a randomised controlled trial of fractional exhaled nitric oxide (FENO)-based management of asthma during pregnancy and its impact on perinatal outcomes and infant and childhood respiratory health. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 111.
96. Palmsten K, Schatz M, Chan PH, Johnson DL, Chambers CD. Validation of the Pregnancy Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(2): 310-5.
97. Zairina E, Abramson MJ, McDonald CF, Li J, Dharmasiri T, Stewart K, et al. Telehealth to improve asthma control in pregnancy: A randomized controlled trial. *Respirology*. 2016; 21(5): 867-74.
98. Tarlo SM, Lemier C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 7: 640-9.
99. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008; 134: 1S-41S.
100. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 370: 336-41.
101. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge PS, Boyle C. Occupational Asthma: Prevention, Identification and Management: Systematic Review and Recommendations. British Occupational Health Research Foundation. 2010. <http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>.
102. Meca O, Cruz M-J, Sánchez-Ortiz M, González-Barcala F-J, Ojanguren I, Munoz X. Do Low Molecular Weight Agents Cause More Severe Asthma than High Molecular Weight Agents? *PLoS ONE*. 2016; 11(6): e0156141.
103. Beretta C, Riffart C, Evrard G, Jamart J, Thimpont J, Vandenplas O. Assessment of eosinophilic airway inflammation as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Allergy*. 2018; 73(1): 206-213.
104. Moscato G, Pala G, Barnig C, de Blay F, del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres *Allergy*. 2012; 67: 491-501.
105. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985; 88: 376-84.
106. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989; 96: 297-300.
107. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1058-64.
108. Heederik D, Henneberg PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 112-24.
109. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1222-8.
110. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, et al.; European network for the PHenotyping of OCCupational Asthma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy*. 2019; 74(2): 261-72.
111. Adisesh A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occup Med (Lond)*. 2011; 61: 62-4.
112. Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemièrre C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005; 26(6): 1056-63.
113. Cruz MJ, Muñoz X. The current diagnostic role of the specific occupational laboratory challenge test. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12: 119-25.
114. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clinical Immunol*. 1990; 85: 592-8.

115. Cartier A, Sastre J. Clinical assessment of occupational asthma and its differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011; 31: 717-28
116. Pralong JA, Lemi re C, Rochat T, L'Archev que J, Labrecque M, Cartier A. Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137(2): 412-6.
117. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 474-8
118. Suojalehto H, Suuronen K, Cullinan P. Specific challenge testing for occupational asthma: revised handbook. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1901026
119. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, Beach J, Tarlo SM, Pal TM, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 10(10): CD006308.
120. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarloura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1487-92.
121. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al.; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(9): 1016-27.
122. Krafczyk MA, Asplund CA. Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2011; 84: 427-34.
123. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 238-48.
124. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(5): 1292-1295.e36.
125. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 225-35.
126. Cieniewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 456-68.
127. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, van Daele S, de Bilderling G, Masset S, et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstrictions. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 301-5.
128. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Graham LH, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801033.
129. Weimberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 33-48.
130. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 309-29.
131. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Cap o-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1349-58.
132. Dryden DM, Spooner CH, Stickland MK, Vandermeer B, Tjosvold L, Bialy L, et al. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010; 189: 1-154.
133. Weinberger M. Long-acting beta-agonists and exercise. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 251-3.
134. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Delin I, Dahlen B, et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42: 273-80.
135. Philip G, Pearlman DS, Villaran C, Legrand C, Loeys T, Langdon RB, et al. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2007; 132: 875-83.
136. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(5): CD001116.
137. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44: 389-91.
138. Mickleborough TD. A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008; 36: 135-44.
139. Rodr guez-Jim nez JC, Moreno-Paz FJ, Ter n LM, Guan -Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med.* 2018; 135: 62-75.
140. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 676-81.

141. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004; 328: 434.
142. Sanak M. Eicosanoid mediators in the airway inflammation of asthmatic patients: what is new? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 8: 481-90.
143. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 245-52.
144. Eastman JJ, Cavagnero KJ, Deconde AS, Kim AS, Karta MR, Broide DH, et al. Group 2 innate lymphoid cells are recruited to the nasal mucosa in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 101-8.
145. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019; 74: 28-39.
146. Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(2): 528-35.
147. Alonso-Llamazares A, Martínez-Cócerca C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Álvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal Provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002; 57: 632-5.
148. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, López-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of Aspirin-Induced Asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: A pilot study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 446-52.
149. Quirarte-Castillo J, Ávila-Castellano MR, Cimbollek S, Benaixa P, Leguisamo S, Baynova K, et al. Nasal ketorolac challenge using acoustic rhinometry in patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27: 169-74.
150. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1060-70.
151. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 9-14.
152. Stryjewska-Makuch G, Humeniuk-Arasiewicz M, Jura-Szotys E, Glück J. The effect of Antileukotrienes on the results of postoperative treatment of paranasal sinuses in patients with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Exacerbated Respiratory Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179: 281-9.
153. Jean T, Eng V, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg B, Jau Yang S, et al. Effect of omalizumab on outcomes in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40: 316-20.
154. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwarra K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 α ,11 β -prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1585-7.
155. Phillips-Anglés E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Domínguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 842-5.
156. Gevaert P, van Bruaene N, Cattaert T, van Steen K, van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 989-95.
157. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, et al. Effects of Reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 589-96.
158. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. Biologic Agents for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2019; 33: 203-11.
159. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 2447-49.
160. Cook KA, Stevenson DD. Current complications and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Exp Rev Respir Med*. 2016; 10: 1305-16.
161. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24: 491-505.
162. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 105-9.
163. Prieto A, de Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 960-4.

164. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 157-64.
165. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schünemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Sep 13.
166. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, Stręk P, Ćmiel A, Gielicz A, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 883-90.
167. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term clinical outcomes of aspirin desensitization with continuous daily aspirin therapy in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32: 280-86.
168. Renjiao L, Fengming L. The safety and efficacy of aspirin desensitization combined with long-term aspirin therapy in Aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Jul 8;0.
169. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy.* 2008; 63: 1228-34. 81.
170. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 69: 11-9.
171. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *European Respiratory Journal.* 2017; 50(3): 1602221.
172. Low K, Ruane L, Uddin N, Finlay P, Lau KK, Hamza K, et al. Abnormal vocal cord movement in patients with and without airway obstruction and asthma symptoms. *Clinical and Experimental Allergy.* 2017; 47(2): 200-7.
173. Haines J, Chua SHK, Smith J, Slinger C, Simpson AJ, Fowler SJ. Triggers of breathlessness in inducible laryngeal obstruction and asthma. *Clinical and Experimental Allergy.* 2020; 50(11): 1230-7.
174. Ye J, Nourie M, Huguin F, Gillespie AI. The Ability of Patient-Symptom Questionnaires to Differentiate PV-FMD From Asthma. *Journal of Voice.* 2017; 31(3): 382.e1-382.e8.
175. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest.* 2010; 138(5): 1213-23.
176. Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. *Journal of Asthma and Allergy.* 2017; 10: 277283.
177. Denipah N, Dominguez CM, Kraai EP, Kraai TL, Leos P, Braude D.. Acute Management of Paradoxical Vocal Fold Motion (Vocal Cord Dysfunction). *Annals of Emergency Medicine.* 2017; 69(1): 18-23.
178. De Silva B, Crenshaw D, Matka L, Forrest LA. Vocal fold botulinum toxin injection for refractory paradoxical vocal fold motion disorder. *Laryngoscope.* 2019; 129(4): 808-11.
179. Liyanagedara S, McLeod R, Elhassan HA. Exercise induced laryngeal obstruction: a review of diagnosis and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* Springer. 2017.
180. Park DP, Ayres JG, McLeod DT, Mansur AH. Vocal cord dysfunction treated with long-term tracheostomy: 2 case studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98(6): 591-4.
181. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
182. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28.
183. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
184. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 (February).
185. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020; 25(3).
186. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 10.1111/all.14238.

187. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3.
188. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2021; 175(2): 143-156
189. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZWM, Steele LE et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 6; ciaa1825.
190. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020. [Epub ahead of print]
191. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020; Mar 16. pii: e20200702.
192. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P et al. Pediatric SARS-CoV-2: Clinical presentation infectivity, and immune responses. *J Pediatr* 2020; 227:45-52.e5
193. Lupia T, Scabini S, Mornese S, di Perri G, de Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 22-7.
194. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven Faces of Coronavirus Disease 2019. *Allergy*. 2020 Mar 20.
195. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(5): 1027-1034.e4.
196. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;146(2):307-314.e4.
197. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Apr 1; 203(7): 893-905.
198. Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ, Brinke AT, Patberg KW, Beukert A, et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med*. 2020 Dec 24;177:106287.
199. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430-6.
200. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep*. 2020; 10(1): 21805.
201. Hanon S, Brussels G, Deschampsleire M, Louis R, Michils A, et al. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2020; 56(6): 2002857.
202. Rial MJ, Valverde M, del Pozo V, González-Barcala FJ, Martínez-Rivera C, Muñoz X, et al. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(1): 487-89.e1.
203. SEPAR. Recomendaciones de prevención de infección por coronavirus en las unidades de función pulmonar de los diferentes ámbitos asistenciales. Marzo de 2020. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1JPyCJ0_qjiewcUTyBjd0sxkruij-lbr8Z9/view
204. Olaguibel JM, Alodib I, Álvarez M, Crespo-Lessmann A, Domínguez Ortega J, García-Río F, et al. Functional Examination of the Upper and Lower Airways in Asthma and Respiratory Allergic Diseases: Considerations in the Post-SARS-CoV-2 Era. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31(1): 17-35.
205. Crespo-Lessmann A, Plaza V; Consensus Group, Almonacid C, Caballero Soto ML, Cañas JA, Carretero Gracia JÁ, Cruz MJ, Dávalos Rivas D, Del Camino Muñoz M, Pérez Del Llano L, Del Pozo V, López Carrasco V, Marín Trigo JM, Mateus E, Muñoz X, Olaguibel JM, Quirce S, Ramos D, Sanz Rubio D, Sastre J, Vázquez Martín S, Vera Solsona E. Multidisciplinary consensus on sputum induction biosafety during the COVID-19 pandemic. *Allergy*. 2020 Dec 12.
206. Hui DS, Chow BK, Ng SS, Chu LCY, Hall SD, Gin T, et al. Exhaled Air Dispersion Distances During Noninvasive Ventilation via Different Respiratorics Face Masks. *Chest*. 2009; 136: 998-1005.
207. Cinesí Gómez C, Peñuelas O, Luján M, Egea C, Massa F. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARSCoV-2. *Arch Bronconeumol* 2020. En prensa.
208. Abrams EA, Szefer SJ. Managing Asthma during Coronavirus Disease-2019: An Example for Other Chronic Conditions in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2020; 222: 221-6.
209. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol*. 2020; 95(1): e01648-20.

210. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermúdez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The Impact of COVID-19 on Patients with Asthma. *Eur Respir J*. 2020; 17: 2003142.
211. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 9:S2213-2600(21)00160-0.
212. Grupo Neumo SFH. Grupo de trabajo de patologías respiratorias (Grupo NEUMO). Interacciones entre fármacos COVID19 y asma. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020. Disponible en <https://www.sefh.es/fichadjuntos/RESUMENINTERACCIONESCOVID19asma.pdf>
213. Gómez-Cerquera JM, Hernando-López E, Blanco-Ramos JR. Iatrogenic adrenal insufficiency secondary to an interaction between ritonavir and inhaled fluticasone. A review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 662-5.
214. Villar-Alvarez F, Martínez-García MA, Jiménez D, Fariñas-Guerreiro F, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R, Lopez Campos JL, et al. Open Respiratory Archives. 2021; 3: 100097.
215. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009; 135: 805.
216. Moss RB. Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2005; 43(1): S203-6.
217. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of Aspergillus colonization in disease. *Med Mycol*. 2019; 01; 57(Supplement 2): S219-S227.
218. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013; 51: 361-70.
219. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (12): 1765-78.
220. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(Suppl 3): S225.
221. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest*. 2007; 132(4): 1183-90.
222. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Denning and For the ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria, 2013. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013; 43: 850-73.
223. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(12): 1317-34.
224. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr; 147(4): 1261-8.e5.
225. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*. 2024 Apr 4;63(4):2400061.
226. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61105.
227. Agarwal R, Dua D, Choudhary H, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooira S, et al. Role of Aspergillus fumigatus specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2017; 60(1): 33-9.
228. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Saikia B, Chakrabarti A, et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 2010; 104: 204-10.
229. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Varma N, Garg M, Saikia B, et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Infect Public Health*. 2011; 4(5-6): 235-43.
230. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 2012; 4: 141-50.
231. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One*. 2010; 15;5(12): e15346.
232. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 703-8.

233. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 685-92.
234. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooira S, Singh Sehgal I, Garg M, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J.* 2016; 47: 490-8.
235. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest.* 2006; 130(2): 442-8.
236. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooira S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Chest Med.* 2022 Mar;43(1):99-125.
237. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 1-60.
238. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma.* 2012; 49(4): 423-33.
239. Li JX, Fan LCh, Li MH, Cao WJ, X u JF. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017; 122: 33-42.
240. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1137-9.
241. Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, Animi A. Mepolizumab as possible treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of eight cases. *Cureus.* 12(8): e9684.
242. Matsuura H, Fujiwara K, Omori H, Onishi K, Kuribayashi K, Mitsumune S, et al. Successful Treatment with Benralizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis that Developed after Disastrous Heavy Rainfall in Western Japan. *Intern Med Advance Publication.*
243. Tsubouchi K, Arimura-Omori M, Inoue S, Okamatsu Y, Inoue K, Harada T, et al. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis with marked peripheral blood eosinophilia successfully treated with benralizumab. *Respirator Medicine case reports.* 2021; 32: 101339.
244. Chen X, Zhi H, Wang X, Zhou Z, Luo H, Li J, et al. Efficacy of Biologics in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lung.* 2024 Aug;202(4):367-383.
245. Hirota S, Kobayashi Y, Ishiguro T, Nishida T, Kagiya N, Shimizu Y, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: Case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 59-62.
246. Bernal-Rubio L, de-la-Hoz Caballer B, Almonacid-Sanchez C, Gonzalez-de-Olano D. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab after no response to omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020 J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 30(5): 378-379.
247. Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, Tanaka J, Oguma T, Asano K. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergol Int.* 2020; 69(4): 636-8.
248. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan; 65(1): 1-11.
249. Matucci A, Nencini F, Maggi E, Vultaggio A. Systemic hypereosinophilic syndromes: when autoimmunity is Th2 mediated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr; 20(2): 175-80.
250. Raffray I, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med.* 2020 Oct; 49(3): 104036.
251. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Dec; 40(12): 4829-36.
252. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019 Oct; 68(4): 430-6.
253. Gokhale M, Bell CF, Doyle S, Fairburn-Beech J, Steinfeld J, Van Dyke MK. Prevalence of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis and Associated Health Care Utilization Among Patients With Concomitant Asthma in US Commercial Claims Database. *J Clin Rheumatol.* 2021 Apr 1; 27(3): 107-13.
254. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009 Nov; 76(9): 1006-11.
255. Wu EY, Hernández ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep-Oct; 6(5): 1496-504.
256. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep; 26(7): 545-53.

257. Hellmich B, Sánchez-Álamo B, Shirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 Update. *Ann Rheum Dis* 2023; 0: 1-18.
258. Blanco R, Rúa-Figueroa I, Solans R, Cid MM, Blanco M, García Moguel I, et al. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Suspicion Red Flags Identification by a Systematic Literature Review and Multi-disciplinary Expert Consensus. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9).
259. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug; 33(8): 1094-100.
260. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar; 81(3): 309-14.
261. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug; 73(8): 1366-83.
262. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon I, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007 May 15; 57(4): 686-93.
263. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol.* 1997 Dec; 36(12): 1290-7.
264. Cottin V, Khouatra C, Dubost R, Glérant JC, Cordier JF. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy.* 2009 Apr; 64(4): 589-95.
265. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb; 75(2): 396-401.
266. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017; 376(20): 1921-32.
267. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Lifermann F, Geffray L, Quémeneur T, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Dec 1; 58(12): 2107-16.
268. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024 Mar 7; 390(10): 911-21.
269. Philobos M, Perkins A, Karabayas M, Dospinescu P, Fluck N, Kidder D, et al. A real-world assessment of mycophenolate mofetil for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int.* 2021; 41: 1811-4.
270. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg strauss syndrome -- successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: S52-61.
271. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73: 498-503.
272. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, Silvestri E, Prisco D, Goldoni M, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 952-4.
273. Doubelt I, Pulezas N, Carrette S, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr; 38 Suppl 124(2): 171-5.
274. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Ficha técnica Nucala 100 MG polvo para solución inyectable. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html.
275. Ishii T, Kunishige H, Kobayashi T, Hayashi E, Komatsubara M, Ishii T, et al. Real-world safety and effectiveness of mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in Japan: 48-week interim analysis of the MARS study. *Mod Rheumatol.* 2023 Dec 8:road109.
276. Spataro F, Solimando AG, Di Girolamo A, Vacca A, Ria R. Efficacy and safety of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A meta-analysis of eight studies. *Eur J Clin Invest.* 2024 Oct 10:e14333.
277. Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, Green L, Thomson L, Lam J, et al. Long-Term Effectiveness of Benralizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Mar;12(3):724-732.

278. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27(3): 357-75.
279. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50(2): 240-51.
280. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(10): 1149-67.
281. Kahn JE, Groh M, Lefevre G. (A critical appraisal of) classification of hypereosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 5; 4: 216.
282. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1): 179-81.
283. Requena G, Logie J, Gibbons DC, Steinfeld J, Van Dyke MK. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec; 9(4): 1447-51.
284. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 607-12.e9.
285. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1319-25.e3.
286. Wolf A, Dedman D, Campbell J, Booth H, Lunn D, Chapman J, et al. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum. *Int J Epidemiol*. 2019 Dec 1;48(6):1740-1740g.
287. Noh HR, Magpantay GG. Hypereosinophilic syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38(1): 78-81.
288. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015; 126: 1069-77.
289. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Nov; 92(11): 1243-59.
290. Plötz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11; 349(24): 2334-9.
291. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 115-9.
292. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008; 358(12): 1215-28.
293. Roufosse F, de Lavareille A, Schandene I, Cogan E, Georgelas A, Wagner I, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 828-35.e3.
294. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 461-7.e1-5.
295. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec; 146(6): 1397-405.
296. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, et al. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec; 9(12): 4431-4440.e1.



9.

Aspectos organizativos. Difusión de GEMA

9.1 Continuidad asistencial

Los profesionales de la salud deben prestar una atención sanitaria continuada que garantice la prevención, diagnóstico, control, tratamiento y seguimiento del asma adecuados¹, de tal manera que el usuario perciba la coherencia de esta asistencia coordinada a lo largo del tiempo (continuidad asistencial)².

C

Es prioritario identificar el estado actual de la asistencia sanitaria de los pacientes con asma³⁻⁸ para aportar soluciones en los tres tipos de continuidad asistencial: de información (disponibilidad de episodios previos de diferentes niveles asistenciales), de relación (entre pacientes y proveedores) y de gestión (coordinación de actuaciones)⁹.

C

El abordaje multidisciplinar, la coordinación entre niveles asistenciales, la implicación del paciente y una buena gestión de los recursos sociosanitarios son los elementos esenciales para conformar una red asistencial integrada que proporcione una atención de calidad al paciente con asma¹⁰⁻¹². La labor de Enfermería, como demuestra el programa finlandés, es esencial para lograr un buen control del asma¹³. También la práctica colaborativa entre el médico y el farmacéutico comunitario tiene un impacto positivo en la salud del paciente, mejorando el conocimiento que tiene de su enfermedad, su calidad de vida, la adhesión al tratamiento y el control de la enfermedad¹⁴⁻¹⁶.

D

A

En la tabla 9.1. se sugieren las acciones que deben implementarse para la mejora de la continuidad asistencial en asma.

D

La derivación a Atención Especializada (AE) en asma ha demostrado ser eficaz para el correcto manejo de determinados casos³⁴⁻³⁷.

D

Las guías de práctica clínica deben detallar los criterios por los que un paciente con asma debe ser remitido al especialista en asma, pero un sistema efectivo de derivación requiere una buena coordinación entre los proveedores de salud en los diferentes niveles asistenciales³⁷.

Tabla 9.1 Acciones dirigidas a mejorar la continuidad asistencial en asma

Profesionales sanitarios	Pacientes	Administración
Implementación de la GEMA ^{7,17}	Educación ^{18,19}	Plan Estratégico Nacional en Asma (inexistente)
Coordinación entre niveles asistenciales ^{20,21}	Adhesión al tratamiento ^{22,23}	Procesos asistenciales integrados ²⁴
Criterios de derivación en asma consensuados ²¹	Planes de acción ^{17,19}	Historia clínica digital universal ²⁵
Unidades de asma ²⁶	Autocontrol ²⁷⁻²⁹	Registro nacional de pacientes con asma grave ^{30,31}
Importancia de la Enfermería ¹³ y la farmacia comunitaria ¹⁶ en los programas asistenciales		Planes estratégicos adaptados a las características locales ¹⁰
Uso de herramientas informatizadas para el control del asma ^{32,33}		Proporcionar los recursos necesarios

En España, el documento de consenso en criterios de derivación en asma^{21,38}, elaborados entre profesionales de Medicina de Atención Primaria (AP), Neumología y Alergología, establecen la conducta a seguir por el médico de familia ante la sospecha de asma, en la evaluación del control del paciente con asma y en su seguimiento; propone además la derivación de pacientes con asma desde AP a AE en las siguientes circunstancias:

- Confirmar el diagnóstico de asma, si no es posible con los medios existentes en AP.
- Estudio de las comorbilidades cuando no pueda completarse en AP.
- Pacientes con asma grave y con asma no controlada.
- Situaciones especiales (estudio alergológico, asma relacionada con el trabajo, enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico [EREA], asma inducida por el ejercicio y asma en embarazo).
- Estudio de otras enfermedades que planteen diagnóstico diferencial con el asma.

Para una buena comunicación bidireccional entre ambos niveles de asistencia y mejorar la continuidad asistencial, el documento propone plantillas de derivación específicas informatizadas y el conjunto mínimo de datos que deben contener los informes de la AE en asma²¹.

Un aspecto importante en la continuidad asistencial es la transición de la asistencia pediátrica a los cuidados en una unidad de adultos. Se trata de un proceso planificado e individualizado, por fases, basado en un programa bien estructurado fruto del consenso entre las diferentes unidades implicadas. Debe iniciarse de forma progresiva desde los 11-13 años, con la adquisición progresiva del conocimiento y del autocontrol de la enfermedad, respondiendo a sus dudas y con una creciente responsabilidad de sus cuidados, para hacer una transición definitiva a la edad de los 16-18 años, según las características del paciente. Mientras que el concepto de transferencia hace referencia al momento específico en el que la persona joven pasa a los servicios de adultos y es dada de alta de los servicios pediátricos, la transición se centra en el proceso continuado de atención sanitaria, que enfatiza la capacitación del paciente en el autocontrol de su salud y en la toma de decisiones relacionadas con su atención sanitaria. Un programa de transición bien estructurado puede mejorar los resultados en salud, la experiencia del paciente y la utilización y coste de los cuidados sanitarios³⁹⁻⁴⁰.

9.2 Unidad de Asma

Los datos prospectivos de un registro del Reino Unido mostraron que el manejo de pacientes con asma difícil en centros dedicados al asma grave resultó en una mejora en la calidad de vida y un menor uso de recursos sanitarios⁴¹. Algunos autores indican que una sola visita con una caracterización extensa, en un centro especializado en asma grave, es beneficiosa y suficiente para un gran grupo de pacientes con asma no controlada, reduciendo así la necesidad de tratamientos especiales y de elevado coste⁴².

C

En 2015, el Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) elaboró los requisitos para la provisión de estándares de acreditación de diferentes niveles de atención para Unidades de Asma. Los niveles de acreditación establecidos fueron: unidades básicas, unidades especializadas o unidades especializadas de alta complejidad, con o sin el distintivo de excelencia, de acuerdo con el cumplimiento de una serie de criterios⁴³. También recientemente la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) ha elaborado sus criterios para la acreditación de Unidades de Asma Grave (UAG) en los Servicios de Alergología⁴⁴.

C

Estas unidades coordinan las estrategias dirigidas a mejorar el seguimiento de los pacientes con asma, en particular de los graves, interaccionando con otros niveles asistenciales y con el resto de los especialistas implicados, así como en el uso de técnicas diagnósticas y terapéuticas complejas que requieren un conocimiento y aplicación rigurosas. Todo ello redundará en un enfoque clínico personalizado que permite reconocer las necesidades individuales y llevar a cabo intervenciones farmacológicas o conductuales (educación, seguimiento de la adhesión terapéutica) especiales⁴⁵.

C

La complejidad de esta patología obliga a que varias especialidades (Otorrinolaringología, Gastroenterología, Endocrinología, Psicología, Farmacia, etc.) participen con mayor o menor protagonismo en su atención. Es imprescindible contar con una Enfermería especializada, que pueda llevar a cabo todas las labores de educación del paciente con asma: adiestramiento y revisión de la técnica de inhalación, adhesión terapéutica, automanejo, plan de acción escrito y conocimiento de la enfermedad⁴⁶.

D

La figura 9.1 recoge la distribución de tareas que la Unidad de Asma debería asumir.

C

El desarrollo de una UA especializada en un área de salud consigue importantes beneficios clínicos para el paciente (aumenta considerablemente el porcentaje de pacientes con asma bien controlada y disminuye sensiblemente las exacerbaciones), con un balance de coste-efectividad muy favorable. En este sentido, la creación de Unidades de Asma es una opción beneficiosa tanto desde la perspectiva de eficiencia para el sistema, como desde la perspectiva del paciente, mejorando los resultados en salud y la calidad asistencial^{26,47}.

B

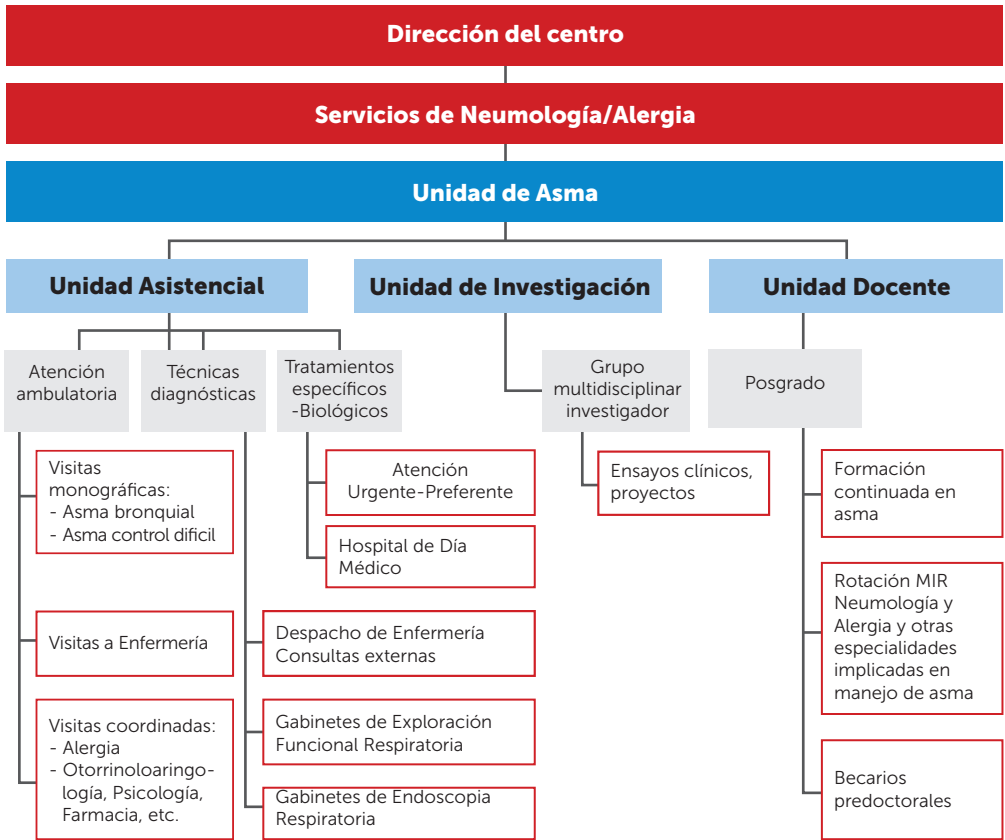


FIGURA 9.1. Esquema de trabajo y distribución de actividades de una Unidad de Asma especializada hospitalaria.

9.3 Implementación de la GEMA

Para que una guía de práctica clínica (GPC) sea aplicada y seguida por los profesionales sanitarios a los que va dirigida, debe contemplar tres pasos secuenciales indispensables: difusión, implementación y evaluación. La difusión de una GPC (mediante publicaciones médicas y científicas, correos, talleres, simposios y herramientas informáticas mediante Internet) es ineficaz si no se acompaña de una adecuada implementación⁴⁸⁻⁵⁰.

C

Sin embargo, las GPC en asma no parecen cumplir con dicho requisito. Un estudio que tuvo por objeto evaluar la calidad de estas GPC mediante la herramienta AGREE II constató que ninguna de ellas alcanzó una puntuación superior al 60 % (nivel mínimo recomendado) en la evaluación de sus respectivos planes de implementación (dominio 5 AGREE: aplicabilidad o implementación)⁵¹.

C

Para la correcta aplicación e implementación de una GPC, Graham propone planificar dicho plan de forma escalonada y estructurarlo en una serie de pasos, para trasladar el conocimiento en acción (*knowledge-to-action*)⁵². El Plan de Difusión e Implementación de la GEMA se basa en parte en dichos supuestos y contempla las siguientes 8 acciones:

D

1. Territorio sanitario concreto. Para la implementación se acotará una realidad territorial sanitaria específica, definida por la asignación de una determinada zona a un hospital de referencia y los diversos equipos de AP que lo conforman.

D

2. Análisis de las necesidades y carencias locales. Se efectuará una auditoria con el objeto de detectar los puntos débiles y carencias en la asistencia de la enfermedad en dicho territorio.

D

3. Comité ejecutivo. Se creará un grupo multidisciplinar de expertos en la enfermedad, pertenecientes al territorio donde se efectuará la implementación. Estará formado por médicos expertos (neumólogos, alergólogos, AP y Pediatría) en asma y representantes solventes del ámbito de la Enfermería y de farmacia de la zona.

D

4. Elaboración de un documento funcional basado en la GEMA 5.5. El Comité Ejecutivo adaptará las evidencias y recomendaciones de la GEMA 5.5 a la realidad asistencial local, en función de la dotación de recursos del área, tipo de profesionales y su nivel de preparación.

D

5. Recursos materiales. Se deberá disponer de un mínimo de recursos materiales en el territorio para garantizar su aplicación. Concretamente: espirometrías (de calidad en todo el territorio) en todos los centros; historia clínica electrónica (HCE) compartida entre niveles asistenciales; cuestionarios de síntomas de asma estandarizados (Test de Control del Asma [ACT], Cuestio-

D

nario de Control del Asma [ACQ]); dispositivos de inhalación placebo, para la instrucción de la técnica de inhaladores del programa de educación; una Unidad de Asma especializada hospitalaria acreditada, con una dotación técnica mayor (pruebas de broncoprovocación, fracción de óxido nítrico exhalado [FE_{NO}], pruebas cutáneas alérgicas, tomografía computarizada [TC]).

D

6. Plan de formación. Se efectuará una intervención educativa en asma en todos los profesionales del área, tanto médicos, como personal de Enfermería.

D

7. Plan de incentivación del profesional. Se implicará a las autoridades gerenciales para promover la adhesión de los profesionales sanitarios con el Plan de Implementación, mediante la recomendable incentivación que la favorezca.

D

8. Plan de evaluación y seguimiento. Para medir el impacto del Plan de Implementación, se emplearán una serie de indicadores de resultados en salud (*health outcomes*), con el fin de determinar si se alcanzaron los objetivos propuestos y establecer los oportunos ajustes si no se consiguieron. Para ello, un grupo multidisciplinar de expertos, participantes en GEMA, consensuó las 8 que recoge la tabla 9.2⁵³.

D

9.4 Telemedicina y asma

Los avances en la tecnología de la información y el conocimiento permiten proporcionar atención médica para afecciones crónicas como el asma. La terminología que se utiliza para definir la asistencia sanitaria con ayuda de las nuevas tecnologías evoluciona continuamente. Se ha propuesto utilizar el término teleasistencia médica (*telehealthcare*) como un término general, abarcando todas las diferentes formas de asistencia sanitaria con tecnología. Este término incluye⁵⁴:

- Telemonitorización, que implica la recopilación y transferencia de datos del paciente.
- Teleconsulta, que es el uso de tecnología para permitir la consulta remota entre un paciente y un clínico.
- Telemedicina, que implicaría la consulta entre profesionales sanitarios.

La tecnología utilizada se centra fundamentalmente en 3 estrategias⁵⁵:

- El apoyo a la autogestión de los pacientes mediante el uso de recordatorios automáticos de toma de medicación para mejorar la adhesión, juegos educativos para mejorar el conocimiento o modificar la actitud frente a la enfermedad, y la telemonitorización de variables clínicas (PEF, uso de medicación, etc.).

Tabla 9.2. Indicadores de calidad asistencial en asma propuestos por el grupo multidisciplinar de expertos (Asmaforum II)		
Grupos de indicadores	Indicador	Cálculo
I. Diagnóstico	1. Confirmación diagnóstica mediante espirometría con prueba broncodilatadora. La confirmación diagnóstica de los pacientes con asma se realiza con la espirometría y prueba broncodilatadora como medida objetiva de afectación funcional.	Nº de pacientes con asma con espirometría realizada x 100/nº de pacientes diagnosticados de asma.
	2. Estudio de sensibilización en asma alérgica. A los pacientes con sospecha de asma alérgica se les debe realizar un estudio de las posibles sensibilizaciones a distintos alérgenos.	Nº de pacientes diagnosticados con historia sugestiva de asma alérgica con estudio de sensibilización realizado a distintos alérgenos x 100/nº de pacientes diagnosticados de asma.
	3. Deshabitación tabaquismo. Se recomienda la deshabitación del tabaquismo en los pacientes fumadores con asma.	Nº de pacientes con asma con tabaquismo y recomendación de deshabitación registrada x 100/pacientes con asma con tabaquismo.
II. Tratamiento no farmacológico	4. Plan educativo pacientes con asma. Los pacientes con asma deben seguir un programa de educación básico (formado por: conocimiento sobre su enfermedad, sobre su tratamiento, plan de acción y técnica inhalación, documentado por escrito) como parte de su tratamiento.	Nº de pacientes con asma con programa de educación en asma x 100/Nº de pacientes con asma.
III. Tratamiento farmacológico	5. Tratamiento de elección en el asma persistente. El tratamiento de elección en el asma persistente incluye glucocorticoide inhalado (GCI) utilizado diariamente. En algunos casos justificados, se puede considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.	Nº de pacientes en tratamiento de control por asma persistente que reciben GCI x 100/nº de pacientes en tratamiento de control por asma persistente.
	6. Tratamiento del asma en la mujer embarazada. En el tratamiento de mantenimiento del asma de la embarazada se recomienda mantener los fármacos habitualmente empleados (agonistas β_2 -adrenérgicos y glucocorticoides inhalados).	Nº de mujeres con asma que mantienen su tratamiento habitual (agonistas β_2 adrenérgicos y glucocorticoides inhalados) en el embarazo x 100/nº de mujeres con asma embarazadas en tratamiento de mantenimiento.
IV. Seguimiento	7. Seguimiento periódico de los pacientes. Necesidad de efectuar un seguimiento periódico de los pacientes, aunque no hayan padecido exacerbaciones, mediante visitas médicas programadas.	Nº de visitas de seguimiento programadas (no imprevistas) por paciente y año x 100/nº de pacientes con asma en seguimiento al año.
	8. Registro periódico de las exacerbaciones. La valoración específica de las exacerbaciones se evalúa de forma periódica.	Nº de pacientes con asma en los que se ha evaluado y documentado las exacerbaciones x 100/nº de pacientes con asma.

- Consultoría remota con un profesional sanitario.
- Sistemas informatizados de ayuda en la toma de decisiones tanto a los facultativos como a los pacientes.

El uso combinado de estas estrategias, que incluye el manejo de tele-casos o la teleconsulta, mejora el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con asma^{55,56}.

D

Recomendaciones

9.1. Para lograr una continuidad asistencial en asma de calidad, se recomienda coordinar a los diferentes niveles asistenciales, implicar al paciente, involucrar a Enfermería y emplear racionalmente los recursos sociosanitarios.	R1
9.2. Se sugiere promover la creación de Unidades de Asma pues proporcionan un mejor control de la enfermedad, disminuyen las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida de los pacientes, con un favorable balance coste-efectividad.	R2
9.3. Se recomienda incorporar un plan de difusión y de implementación de la guía para alcanzar los objetivos de mejora del nivel de formación del profesional sanitario.	R2
9.4. El plan de implementación de la GEMA propone: aplicación en un territorio de salud específico local, identificar e implicar a los líderes y referentes locales, adaptar la GEMA a su realidad asistencial, disponer de un plan de formación de los profesionales, ajustar la acción en función de si se alcanzaron los objetivos determinados mediante indicadores de resultados en salud.	R2
9.5. Se sugiere la utilización de la Telemedicina o teleasistencia médica basada en la combinación de estrategias de “telecasos” o teleconsulta, pues mejoran el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con asma.	R2

Bibliografía

1. Álvarez FJ, Delgado J, Quintano JA. Continuidad asistencial en el asma bronquial. Espacioasma. 2015; 8(11): 27-8.
2. Haggerty J, Reid R, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care: a multidisciplinary review. BMJ. 2003; 327: 1219-21.
3. Murphy KR, Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Doherty DE. Asthma management and control in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. Allergy Asthma Proc. 2012; 33(1): 54-64.
4. Hasegawa K, Sullivan AF, Tovar E, Gaeta TJ, Fee C, Turner SJ, et al.; Multicenter Airway Research Collaboration-36 Investigators. A multicenter observational study of US adults with acute asthma: who are the frequent users of the emergency department? J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(6): 733-40.
5. Royal College of Physicians; National Review of Asthma Deaths; 2014. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD); Confidential Enquiry Report. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>.
6. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Arriero JM, Campo P, Martínez-Moragón E, Molina J, et al.; Working Group for the Consensus Document on the Management of Severe Asthma in Adults in Primary Health Care. Management and referral of patients with severe and poorly controlled asthma in primary care. Fam Pract. 2016; 33(6): 678-83.

7. Plaza V, Rodríguez del Río P, Gómez F, López A, Molina J, Quintano JA, et al. Identification of gaps in the clinical patient care of asthma in Spain. Results of the OPTIMA-GEMA survey. *An Sist Sanit Navar*. 2016; 39(2): 181-201.
8. Pérez de Llano L, Martínez-Moragón E, Plaza V, Trisán A, Sánchez CA, Callejas FJ, et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. *ENEAS study*. *Respir Med*. 2019; 151: 49-54.
9. Freeman GK, Olesen F, Hjortdahl P. Continuity of care: an essential element of modern general practice? *Family Practice*. 2003; 20: 623-7.
10. Vázquez ML, Vargasa I, Nuño R, Toro N. Organizaciones sanitarias integradas y otros ejemplos de colaboración entre proveedores. *Informe SESPAS 2012*. *Gac Sanit*. 2012; 26(S): 94-101.
11. Dima AL, de Bruin M, van Ganse E; on behalf of the ASTRO-LAB group. Mapping the Asthma Care Process: Implications for Research and Practice. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016; 4: 868-76.
12. Capelastegui A. Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma. *Rev. Asma*. 2017; 2(1): 23-8.
13. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006; 61: 663-70.
14. Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann H-C. Community Pharmacy-Based Pharmaceutical Care for Asthma Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39(11): 1817-22.
15. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract*. 2011; 17(1): 61-70.
16. Mubarak N, Hatah EM, Khan TM, Zin CS. A systematic review and meta-analysis of the impact of collaborative practice between community pharmacist and general practitioner on asthma management. *Journal of Asthma and Allergy*. 2019; 12: 109-53.
17. Plaza V (coord.). GEMA4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51 (Suppl1): 2-54.
18. Martínez-Moragón E, Palop M, de Diego A, Serra J, Pellicer C, Casán P, et al.; ASMACOST Study Group. Factors affecting quality of life of asthma patients in Spain: the importance of patient education. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(5): 476-84.
19. Kouri A, Kaplan A, Boulet LP, Gupta S. New evidence-based tool to guide the creation of asthma action plans for adults. *Can Fam Physician*. 2019; 65(2): 103-6.
20. Evans-Lacko S, Jarrett M, McCrone P, Thornicroft G. Facilitators and barriers to implementing clinical care pathways. *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 182.
21. Blanco M, Delgado J, Molina J, Gómez JT, Gómez F, Álvarez FJ, et al. Referral criteria for asthma: Consensus document. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 Apr 1:0.
22. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 45(2): 396-407.
23. George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 1325-34.
24. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Marco Estratégico para la Atención Primaria y Comunitaria. Estrategia C. Objetivos C.1 y C.2. Plan de acción C.2.1. 10 de abril de 2019. Disponible en http://www.mscbs.gob.es/profesionales/proyectosActividades/docs/Marco_Estrategico_APS_25Abril_2019.pdf.
25. Instituto de Información Sanitaria. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). El sistema de historia clínica digital del SNS. Capítulo 3. Principios estratégicos. Apartado 3.1. Utilidad para profesionales y ciudadanos. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDNSNS_Castellano.pdf.
26. Pérez de Llano L, Villoro R, Merino M, Gómez-Neira MC, Camino M, Hidalgo A. Coste-efectividad de una unidad monográfica de asma. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(4): 196-203.
27. Miles C, Arden-Close E, Thomas M, Bruton A, Yardley L, Hankins M, et al. Barriers and facilitators of effective self-management in asthma: a systematic review and thematic synthesis of patient and healthcare professional views. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017; 27(1): 57.
28. Harris K, Kneale D, Lasserson TJ, McDonald VM, Grigg J, Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(1): CD011651.
29. O'Connell S, McCarthy VJ, Savage E. Self-management support preferences of people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Chronic Illn*. 2019;1742395319869443.
30. Banco de datos de asma. SEPAR. Disponible en <https://www.bancodatosasma.com/>
31. Sá-Sousa A, Fonseca JA, Pereira AM, Ferreira A, Arrobas A, Mendes A, et al. The Portuguese Severe Asthma Registry: Development, Features, and Data Sharing Policies. *Biomed Res Int*. 2018: 1495039.

32. Almonacid C. Telemedicina y Asma. Revisiones asma; 9. Disponible en: <http://www.revisionesasma.com/telemedicina-y-asma/>
33. Gupta S, Price C, Agarwal G, Chan D, Goel S, Boulet LP, et al. The Electronic Asthma Management System (eAMS) improves primary care asthma management. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1802241.
34. Erickson S, Tolstykh I, Selby JV, Mendoza G, Iribarren C, Eisner MD. The impact of allergy and pulmonary specialist care on emergency asthma utilization in a large managed care organization. *Health Serv Res*. 2005; 40(5 Pt 1): 1443-65.
35. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, Apter AJ, Vollmer WM, Stibolt TB, et al. Improved asthma outcomes from allergy specialist care: a population-based cross-sectional analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(6): 1307-1313.
36. Wechsler ME. Managing asthma in primary care: putting new guideline recommendations into context. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(8): 707-17.
37. Price D, Bjermer L, Bergin DA, Martinez R. Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 209-23.
38. Carretero Gracia JA, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, Molina París J, Gómez Ruiz F, López Carrasco V, et al. Criterios de derivación en asma: Actualización documento de consenso. *Open Respir Arch*. 2021; 3: 4.
39. Roberts G, Vázquez Ortiz M, Knibb R, Khaleva E, Alviani C, Angier E, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020; 75: 2734-52.
40. Valverde Molina J, Fernández Nieto M, Torres Borrego J, Lozano Blasco, de Mir Messa I, Blanco Aparicio M, et al. Transition of adolescents with severe asthma from pediatric to adult care in Spain: the STAR consensus. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Jun 15; 33(3): 179-89.
41. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, et al. Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. *Chest*. 2015; 148: 870-6.
42. Van der Meer AN, Pasam H, Kempenaar-Okkema W, Pelinck JA, Schutten M, Storm H, et al. A 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. *Eur Respir J*. 2016; 4883: 726-33.
43. Cisneros C, Díaz-Campos RM, Marina N, Melero C, Padilla A, Pascual S, et al.; on behalf of the DUMA Study Group. Accreditation of specialized asthma units for adults in Spain: an applicable experience for the management of difficult-to-control asthma. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 163-9.
44. Acreditación de Unidades de Asma Grave. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/acreditacion-unidades-de-asma-grave>
45. Thomas M. Why aren't we doing better in asthma: Time for personalised medicine? *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015; 25: 15004.
46. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011; 16(6): 900-11.
47. Burke H, Davis J, Evans S, Flower L, Tan A, Kurukulaarachy RJ. A multidisciplinary team case management approach reduces the burden of frequent asthma admissions. *ERJ Open Res*. 2016; 2(3). pii: 00039-2016. eCollection 2016 Jul.
48. Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, Graham ID. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). *Implement Sci*. 2009; 4: 49.
49. Plaza V, Bellido-Casado J, Alonso-Coello P, Rodrigo G. Guías de Práctica Clínica para el asma. *Luces y sombras. Arch Bronconeumol*. 2009; 45(Supl1): 25-9.
50. Boulet LP, FitzGerald MJ, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haastela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J*. 2012; 39: 1220-29.
51. Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V, Rodrigo G, Montes de Oca M, Gich I, et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. *Chest*. 2013; 144(2): 390-7.
52. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof*. 2006; 26: 13-24.
53. Quirce S, Delgado J, Entrenas LM, Grande M, Llorente C, López A, et al.; ASMAFORUM II Group. Quality Indicators of Asthma Care Derived From the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA4.0): A Multidisciplinary Team Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27(1): 69-73.
54. Miller EA. Solving the disjuncture between research and practice, telehealth trends in the 21st Century. *Health Policy*. 2007; 82: 133-41.
55. Chongmelaxme B, Lee S, Dhippayom T, Saokaew S, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 199-216. e11.
56. McLean G, Murray E, Band R, Moffat KR, Hanlon P, Bruton A, et al. Interactive digital interventions to promote self-management in adults with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1): 83.

PATRONOS

AstraZeneca 

 **Chiesi**



GRUPO
MENARINI
www.menarini.es

sanofi

REGENERON®

PATROCINADOR

 **Gebro Pharma**