



**Sociedad
Peruana
de Neumología**



**GUÍA PERUANA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
PREVENCIÓN DEL ASMA EN ADULTOS
EDICION 2024**



www.spneumologia.org.pe



**Sociedad
Peruana
de Neumología**

Guía Peruana de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención del Asma en Adultos

Edición 2024.

-Versión extensa-



**Sociedad
Peruana
de Neumología**

CONSEJO DIRECTIVO 2023 - 2024

Presidente:	Dr. César Walter Herrera Vidal
Vice - presidente:	Dr. José Luis Cabrera Rivero
S. General:	Dr. Aldo Renato Casanova Mendoza
S. Economía:	Dr. Mario Arturo Omar Paredes Villafana
S. Prensa y Propaganda:	Dr. Edwin Hernando Herrera Flores
S. Acción Científica:	Dra. Yanet De Sosa Márquez
S. Biblioteca e Informática:	Dr. Fernando Giovanni Monge Espinoza
S. Actas:	Dra. Daniela Alexandra Salazar Martínez
S. Filiales:	Dra. Gisel Eliana Arroyo Sánchez

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA:

1. Dr. CASANOVA MENDOZA, Renato (Neumólogo Hospital Nacional Dos de Mayo – Clínica Internacional – coordinador del comité de asma de la SPN).
2. Dr. MORAN MARIÑOS, Cristian (Neumólogo – Metodólogo e Investigador clínico)
3. Dra. DE SOSA MARQUEZ, Yanet (Neumóloga Hospital San José – Callao)
4. Dra. SALAZAR MARTÍNEZ, Daniela (Neumóloga Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas – INEN- Clínica San Felipe).
5. Dr. PEÑA VILLALOBOS, Alejandro (Neumólogo Instituto Nacional del Corazón – INCOR- Clínica San Pablo).
6. Dr. HERRERA FLORES, Edwin (Neumólogo Hospital Nacional Arzobispo Loayza – Clínica Internacional).
7. Dr. COLUNCHE NARVAEZ, Cesar (Neumólogo Hospital Regional Docente de Trujillo – Clínica SANNA Trujillo)
8. Dra. BERNAL TURPO, Capriny (Neumóloga Hospital Nacional Dos de Mayo – Clínica Internacional).
9. Dr. MENDOZA DEL PINO, Ramón (Neumólogo Hospital Nacional Dos de Mayo – Policlínico SANNA La Molina).
10. Dr. ESPINOZA HERNANDEZ, Walter Jesús (Neumólogo Hospital Cayetano Heredia – Clínica San Felipe).
11. Dra. LOPE CHOQUE, Yulisa (Neumóloga Hospital ESSALUD Moquegua).
12. Dr. SANCHEZ SEVILLANO, Ricardo (Neumólogo Clínica SANNA San Borja y el Golf)
13. Dra. HUAMAN ACHAHUI, Ruth Mery (Neumóloga Hospital Adolfo Guevara Velasco - Cusco).

REVISOR EXPERTO:

Dr. ALI MUNIVE, Abraham – Neumólogo e Intensivista

Fundación Neumológica Colombiana – Miembro ALAT / ATS/ ERS.

CONSULTOR METODOLÓGICO

Dr. MORÁN MARIÑOS, Cristian

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales de la salud, colaboradores y pacientes, que nos motivaron a elaborar la presente guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) declaró sus conflictos de interés en base al formulario para declaración de conflictos de interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud¹. Todos los integrantes afirmaron no tener conflictos de interés personal y/o familiar en el área financiera, profesional u otros que afecten la objetividad e independencia de las recomendaciones vertidas en la presente GPC.

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1KSfpA19pCcqz2IGCV3URYRiMIlpOXCI3zeISMIEq5YU/edit?usp=sharing>

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por la Sociedad Peruana de Neumología con la asistencia de la industria farmacéutica Laboratorio AstraZeneca quién apoyo en la financiación de los gastos operativos, la redacción, impresión y distribución de la presente guía. Es importante aclarar que el contenido de la presente guía de práctica clínica es completamente independiente a la fuente de financiación externa antes mencionada, de acuerdo con los estándares internacionales de elaboración de una GPC, establecidos por la metodología GRADE y AGREE II.

INDICE

I. GENERALIDADES	10
PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA	10
ANTECEDENTES	11
ALCANCE	11
OBJETIVOS	11
i.OBJETIVO GENERAL	11
ii. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
Ámbito asistencial.....	13
Metología de adaptación y adopción de la GPC	13
II. METODOS	15
a. Formulación y priorización de las preguntas	15
b. Identificación de desenlaces	16
c. Búsqueda y selección de las GPC	17
Proceso de elaboración de recomendaciones desde la evidencia	20
Nivel de evidencia y grado de recomendación	20
Puntos de buena práctica clínica (BPC).....	22
III. DESARROLLO DE LAS PICO O PECO	22
1. ¿Cuál es la prevalencia, incidencia y mortalidad de Asma en adultos en el Perú?..	22
Definición y epidemiología del asma en el Perú	22
Epidemiología del asma en el Perú.	23
Tabla 1. PICO 1: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	26
2. En pacientes adultos ¿Cuáles son los principales factores de riesgo modificables y no modificables de Asma en el Perú?	28
Factores asociados en el desarrollo del asma	28
Tabla 3. PICO 2: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	36
3. ¿Cuáles son los endotipos y fenotipos del asma en el adulto?.....	38
Fenotipos y endotipos del asma	38
Principales diferencias entre endotipos del asma	47
Tabla 5. PICO 3: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	51
4. ¿Cuáles son las estrategias diagnósticas a seguir en los pacientes adultos con sospecha de asma?.....	52
A. Características clave para el diagnóstico de asma	54
B. Síntomas y signos típicos del asma	54
C. Historia importante al considerar el asma en adultos	56
D. Estratificación de la sospecha asma	57

E. Diagnostico diferencial del asma (ver pregunta 6)	59
Referencia desde el primer nivel de atención al especialista en el paciente adulto con sospechade asma	60
Tabla 9. PICO 04: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	62
5. En personas adultas con sospecha clínica de asma ¿Qué pruebas funcionales respiratorias confirmaría el diagnóstico?	64
Pruebas de función pulmonar.	65
Tabla 12: PICO 05: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).....	75
6. ¿CUALES LOS PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES Y COMORBILIDADES DEL PACIENTE ASMÁTICO ADULTO?	77
Diagnóstico diferencial del paciente asmático adulto.	77
Comorbilidades asociadas en adultos con asma.	81
Tabla 15. PICO 06: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).	88
7. ¿COMO SE CLASIFICA EL ASMA EN ADULTOS?	89
Pasos antes de iniciar el tratamiento del asma en adultos	89
Clasificación de la gravedad del asma en adultos	89
Control y clasificación del asma en adultos	91
Herramientas para evaluar el control del asma	93
Exacerbación del asma	97
Remisión del asma	101
Tabla 22. PICO 07: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	102
8. ¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL ASMA DISPONIBLES EN PERÚ Y CUÁL ES SU NIVEL DE ACCESIBILIDAD DENTRO DEL SISTEMA DE SALUD?	105
Tratamiento farmacológico	105
Categorías de medicamentos para el asma.	108
Medicamentos para el manejo del asma en el Perú	110
Eventos adversos de medicamentos para el manejo del asma	117
Tabla 28. PICO 08: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	118
9. EN PERSONAS ADULTAS CON ASMA INTERMITENTE ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?	120
Manejo farmacológico escalonado del asma	120
Asma intermitente	120
Tabla 29. PICO 09: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).....	124
10. EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE LEVE ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?	126
Asma persistente leve	126
Tabla 30. PICO 10: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	129
PICO 11: EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE MODERADA ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA SEGUIR?	130
Asma persistente moderada	130

Tabla 31. PICO 11: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	137
PICO 12: EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE SEVERA ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?	138
Asma persistente severa	138
Tabla 32. PICO 12: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	142
PICO 13: ¿A QUÉ SE LLAMA ASMA GRAVE NO CONTROLADA Y QUÉ FACTORES LA CONDICIONAN?	145
Asma grave no controlada	145
Tabla 33. PICO 13: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	129
PICO 14: En personas de 18 o más años con asma grave no controlada ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?	151
Asma persistente grave no controlada	151
¿Como y cuando reducir la dosis en un adulto cuando su asma este bien controlada?	156
Tabla 35. PICO 14: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	161
PICO 15: ¿Cuáles son los dispositivos de inhaloterapia más recomendados en el uso para el tratamiento del asma del adulto?.....	163
Clasificación de los dispositivos	163
¿Uso del MDI con o sin aerocámara?	166
Dispositivos DPI según el flujo inspiratorio	168
Escenarios para la elección de un dispositivo.	171
Tabla 38. PICO 15: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	173
PICO 16: ¿Cómo se diagnóstica y maneja la crisis asmática en adultos?.....	175
Forma de presentación	175
Evaluación de la gravedad del asma	176
Indicaciones para posibilidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o intermedios	179
Tratamiento	180
Respuesta al tratamiento	185
Criterios de hospitalización y alta	185
Planificación y seguimiento del alta	187
Tabla 43. PICO 16: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	190
PICO 17: ¿Cuáles son las inmunizaciones, , intervenciones nutricionales y programas de educación en habilidades básicas se recomiendan para la prevención y el manejo integral del paciente adulto con asma?.....	191
Inmunizaciones	191
Nutrición y alimentación	193
Educación del paciente asmático	194
Tabla 48. PICO 17: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	200
REFERENCIAS	202

SIGLAS Y ACRÓNIMOS (AMBOS)

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
LABA	Beta-agonistas de larga duración (Long Acting Beta Agonist)
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ENT	Enfermedad no transmisible
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FeNO	Fracción exhalada de óxido nítrico
FEF25-75	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada
FEV1	Capacidad forzada que se espira en el primer segundo
FEV1/FVC (FEV1%)	Capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo entre la capacidad vital forzada
GEG	Grupo elaborador de la guía
GPC	Guía de práctica clínica
GC	Glucocorticoides
GCI	Glucocorticoides inhalados
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
GINA	Iniciativa Global para el Asma
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
PEF	Flujo espiratorio máximo (Peak Espiratory Flow)
PECO	Población, exposición, comparador y resultado (en español)
PICO	Población, intervención, comparador y resultados (en español)
SABA	Short-Acting Beta Agonists
SPN	Sociedad Peruana de Neumología
SMART	Single maintenance and reliever therapy
Th2	Linfocitos T helper 2
SPN	Sociedad Peruana de Neumología

I. GENERALIDADES

PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA

El asma es una importante enfermedad no transmisible (ENT) que afecta las vías respiratorias y genera una carga de morbilidad importante a nivel mundial. Según la Global Burden of Disease Study (GBD), en el 2019 se estimó alrededor de 262 millones de personas afectadas por el asma y una prevalencia del 3.3% a nivel mundial².

Esta ENT afecta a todas las edades y a pesar una notable disminución en la mortalidad (<1%) e incidencia. Los países de mediano y bajos ingresos soportan una carga desproporcionada de asma no controlada (hasta 90%) y mortalidad^{3,4}.

Una de las regiones geográficas con alta prevalencia de asma, debido a la presencia de mayor número de factores que favorecen su desarrollo es Latinoamérica y el Caribe (LAC). Dentro de estos factores se incluyen al medio ambiente, el estilo de vida y genética del huésped, estos no solo permiten el desarrollo del asma, sino también su inadecuado control^{5,6}.

El conocimiento de su dinámica epidemiológica, sus factores condicionantes y desencadenantes es fundamental para la comprensión de las diferentes rutas fisiopatológicas (endotipos) y sus formas clínicas (fenotipos), y de esta manera poder orientar una mejor terapéutica dirigida e individualizada. Así mismo, al ser LAC una región con mayor número de exacerbaciones y poco control de la enfermedad, ha permitido dirigir un mayor número de investigaciones sobre su prevención y terapéutica que incluyen tratamiento con biológicos, dosis o comparación de corticoides e intervenciones conductuales.⁷

En el Perú la prevalencia global de asma es del 7.1%, llegando a concentrarse el mayor porcentaje en Lima con 14.5%⁸. El informe del Centro Nacional de Epidemiología, prevención y Control de enfermedades del Ministerio de Salud para el 2023 reportó una incidencia de 42 personas por cada 10.000 habitantes, teniendo más del 50% un asma no controlada⁹.

Actualmente en el Perú se identifica una ausencia de Guías de Práctica Clínica (GPC) de carácter integral y con cobertura nacional dedicadas específicamente al manejo de pacientes adultos con asma. Ante esta carencia, la Sociedad Peruana de Neumología (SPN), entidad compuesta por un diverso colectivo de médicos especialistas en neumología de diversas instituciones públicas y privadas de toda la nación, asume su rol de liderazgo y responsabilidad social en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de individuos afectados por el asma, desarrollando esta GPC con un enfoque estandarizado para el manejo integral del asma. Esta GPC debe incorporar las últimas evidencias científicas y adaptarse a las distintas realidades que enfrentan los pacientes en el Perú, con el objetivo de optimizar la calidad del cuidado. La SPN se compromete a garantizar el acceso a información actualizada y de alta calidad para todos los profesionales de la salud y partes interesadas.

CONFORMACIÓN DE LA GEG

El grupo elaborador de la presente guía está conformado por un equipo de Neumólogos clínicos de la Sociedad Peruana de Neumología y un metodólogo experto en la elaboración de GPC.

ANTECEDENTES

No se registran antecedentes de GPC sobre asma en adultos en el país.

ALCANCE

La presente GPC formula recomendaciones y puntos de buena práctica sobre el asma en adultos.

OBJETIVOS

i. OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar una Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en evidencias para el diagnóstico, tratamiento y prevención del asma en adultos en el Perú, que sirva como marco de referencia para asegurar un manejo clínico estandarizado, efectivo y de calidad, adaptado a las condiciones y necesidades de salud pública del país.

ii. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir la prevalencia, incidencia y mortalidad del asma en adultos del Perú.
- Identificar y sintetizar la evidencia científica más reciente y relevante sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención del asma en adultos, para generar las recomendaciones de la guía.
- Establecer criterios diagnósticos claros y específicos para el asma en adultos, que permitan una identificación temprana y precisa de la enfermedad, adaptados al contexto peruano.
- Definir protocolos de tratamiento estandarizados que incorporen las mejores prácticas basadas en evidencia, incluyendo la farmacoterapia y estrategias de mantenimiento a largo plazo.
- Promover estrategias de prevención primaria y secundaria dirigidas a reducir la incidencia y severidad del asma, a través de la identificación y control de factores de riesgo ambientales y ocupacionales.
- Implementar programas de educación para pacientes y cuidadores, enfocados en el manejo del asma, uso correcto de medicamentos y dispositivos inhaladores, así como en la adopción de estilos de vida saludables.
- Desarrollar guías para la monitorización y seguimiento de pacientes asmáticos, incluyendo indicadores de control de la enfermedad y criterios de referencia a especialistas cuando sea necesario.
- Incorporar un enfoque multidisciplinario en el manejo del asma, promoviendo la integración de equipos de salud que incluyan médicos, enfermeras, especialistas en neumología, alergólogos, farmacéuticos y trabajadores sociales, entre otros.
- Adaptar las recomendaciones de la guía a la diversidad geográfica y cultural del Perú, asegurando su aplicabilidad en diferentes entornos, desde zonas urbanas hasta comunidades rurales y remotas.
- Fomentar la investigación y recolección de datos sobre asma en el Perú para mejorar continuamente la calidad y pertinencia de las recomendaciones de la guía basadas en el contexto local.

- Establecer mecanismos de evaluación y actualización periódica de la guía, para incorporar nuevas evidencias científicas y avances en el manejo del asma, asegurando así su vigencia y relevancia.

ÁMBITO ASISTENCIAL

Esta GPC ha sido cuidadosamente elaborada para servir como una herramienta fundamental en la capacitación y orientación de los profesionales de la salud que participan en el tratamiento y manejo de pacientes adultos con asma. Está especialmente diseñada para médicos especialistas y otros profesionales sanitarios asistenciales involucrados directamente en la atención de estos pacientes, proporcionando un marco de referencia basado en evidencia científica y recomendaciones prácticas para facilitar decisiones clínicas informadas. En situaciones donde surjan discrepancias o dudas, se enfatiza la importancia del juicio clínico del médico especialista, priorizando una aproximación personalizada que considere las circunstancias únicas de cada paciente.

La aplicación de esta GPC se extiende a una amplia gama de entornos de atención médica, desde establecimientos de salud del nivel primario hasta centros especializados de tercer nivel, abarcando así todo el espectro de involucradas en el cuidado integral del asma. Este enfoque inclusivo asegura que las directrices sean accesibles y aplicables en diversos contextos clínicos, promoviendo la estandarización y mejora de la calidad del cuidado en todo el país.

Esta guía reconoce y valora el papel crucial del personal no médico, como psicólogos, fisioterapeutas, odontólogos y nutricionistas, en el manejo multidisciplinario del asma. Por ello, se alienta a estos profesionales a utilizar la GPC como un recurso valioso para incorporar sus servicios en un plan de cuidado integral, fomentando la colaboración efectiva entre disciplinas pues enriquece el tratamiento del paciente asmático y contribuye a su bienestar general.

METODOLOGÍA DE ADAPTACIÓN Y ADOPCIÓN DE LA GPC

La elaboración de esta guía se basó en la metodología de adaptación de guías establecidas (ADAPTE), un enfoque estructurado específicamente diseñado

para permitir la adaptación sistemática de guías de práctica clínica previamente desarrolladas a nuevos contextos culturales y organizacionales. La elección de este marco metodológico se justificó por la disponibilidad de múltiples directrices internacionales sobre el manejo del asma, lo cual ofrecía una alternativa pragmática a la creación de una guía completamente de Novo. El propósito fundamental de ADAPTE es minimizar la redundancia en el desarrollo de guías, aprovechando la solidez y calidad de guías existentes para conformar una versión local que responda a las necesidades específicas y particularidades del entorno al que se dirige¹⁰.

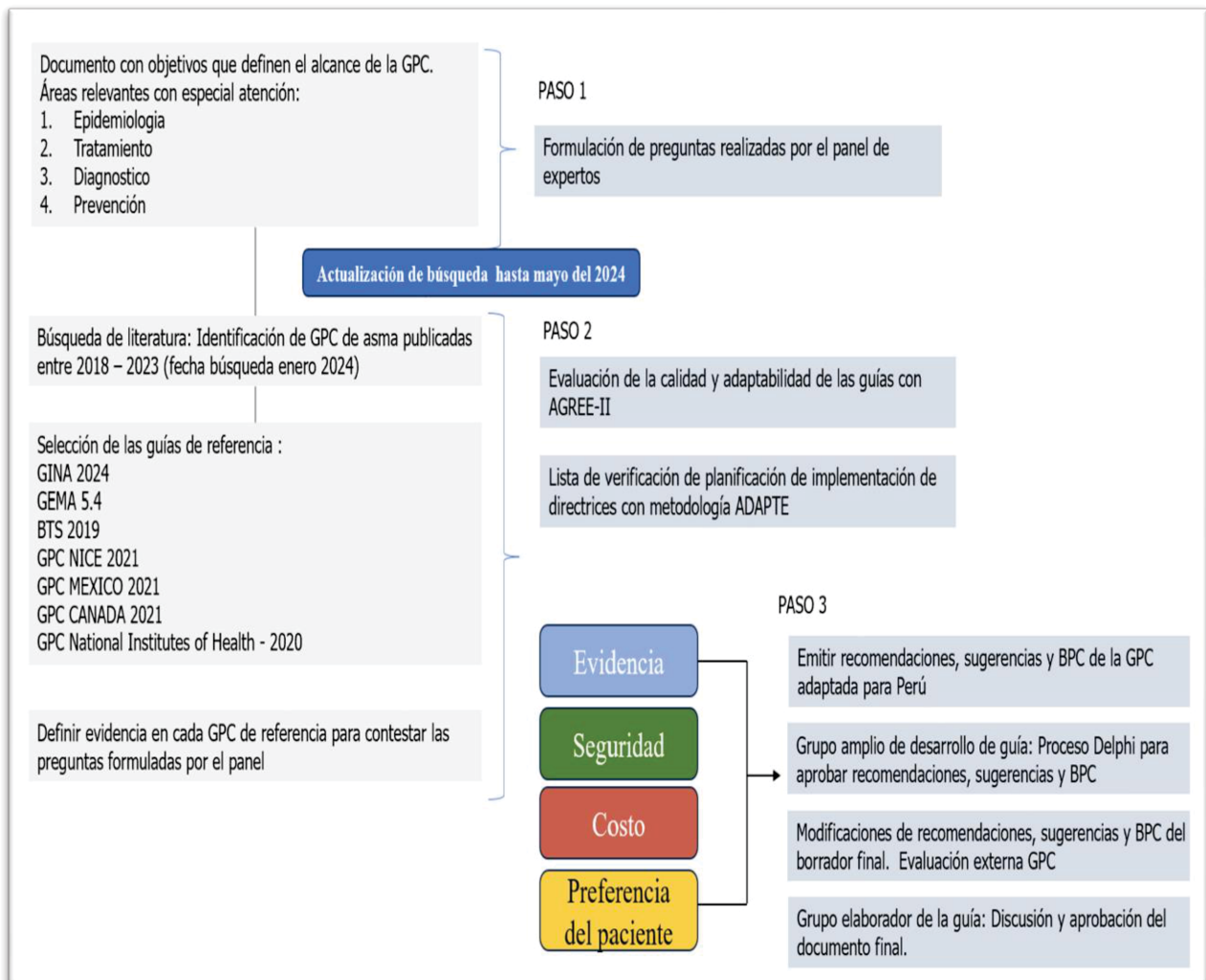
Este proceso no solo garantiza que las recomendaciones sean directamente relevantes y aplicables al contexto local, sino que también mantiene la coherencia con los estándares científicos y la calidad de la evidencia de las directrices originales. Al adoptar este enfoque, se asegura una base sólida y confiable para las recomendaciones de la guía, promoviendo prácticas clínicas que están tanto internacionalmente respaldadas como adecuadamente ajustadas a las realidades locales, lo cual es esencial para su efectividad y aceptación por parte de los profesionales de la salud y pacientes¹¹.

Esta guía estuvo regida por el proceso de ADAPTE, el cual se desarrolló en tres fases principales, cada una compuesta por varios módulos que delinear las tareas esenciales a completar para lograr una adaptación exitosa. Estas fases incluyeron: la preparación inicial, en la que se establecen los objetivos y el alcance de la guía; la adaptación propiamente dicha, donde se realiza una evaluación detallada de las directrices existentes para identificar las recomendaciones más pertinentes; y, finalmente, la fase de finalización, que implica la personalización de las recomendaciones adaptadas a las necesidades específicas del contexto local, seguida de una revisión y validación exhaustivas por parte de expertos¹².

La **Figura 1** ilustra el flujo de trabajo detallado del proceso de adaptación, ofreciendo una visión clara del desarrollo metodológico adoptado. Este enfoque estructurado no solo garantiza la relevancia y aplicabilidad de las guías en el

nuevo contexto, sino que también promueve una mayor eficiencia en el uso de recursos al aprovechar el conocimiento y las evidencias ya existentes.

Figura 1. Modelo de adopción de GPC



II. METODOS

a. FORMULACIÓN Y PRIORIZACIÓN DE LAS PREGUNTAS

Para el desarrollo de esta GPC se empleó el Método Delphi para definir las preguntas clínicas, partiendo de la metodología PICO o PECO. Este enfoque detalla la Población objetivo, la Intervención, la Comparación con otras intervenciones o condiciones, y los Desenlaces esperados. Inicialmente, el equipo técnico encargado de la GPC propuso una estructura basada en PICO o PECO, que fue sometida a un proceso iterativo de retroalimentación con un panel de expertos. A través de varias rondas de consulta, utilizando el Método Delphi, se alcanzó un consenso que garantizó la relevancia, claridad y pertinencia de las preguntas

clínicas, optimizando así la base para la investigación y el análisis que seguirían. Este proceso colaborativo y sistemático aseguró la inclusión de perspectivas expertas y la alineación de las preguntas con los objetivos de la GPC.

Las preguntas PICO o PECO se organizaron teniendo en cuenta los desenlaces identificados como críticos e importantes, priorizando aquellos resultados de mayor relevancia clínica y práctica para los pacientes con asma. Esta clasificación de los desenlaces facilita la toma de decisiones informadas y centradas en el paciente al evaluar las diferentes opciones de manejo de la enfermedad.

Además, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura enfocada en aspectos clave como la epidemiología, los factores de riesgo y la patogenia del asma, áreas que, si bien no están directamente asociadas con desenlaces específicos, proporcionan un contexto esencial para comprender la magnitud y las características del Asma en el Perú.

Estas preguntas establecidas (**Anexo 1 - Tabla 1**) permitieron recopilar y sintetizar información crítica que fundamenta las recomendaciones de la GPC, asegurando que estas se basen en una comprensión integral de la enfermedad, desde sus determinantes hasta su impacto en la población peruana.

Al adoptar este enfoque riguroso y basado en evidencia, la GPC aspira no solo a mejorar la calidad del cuidado proporcionado a los pacientes con asma en Perú, sino también a contribuir al avance del conocimiento sobre esta enfermedad, promoviendo así prácticas clínicas respaldadas por la mejor evidencia disponible y ajustadas a las particularidades y necesidades del contexto peruano.

b. IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES

El proceso de selección y valoración de desenlaces por parte del panel de expertos constituyó un paso crítico en la elaboración de esta GPC. Dicho panel, compuesto por un grupo de neumólogos del Comité de Asma de la SPN, llevó a cabo una meticulosa evaluación de los

desenlaces para identificar aquellos de mayor relevancia clínica. Esta selección abarcó desenlaces clínicos significativos, tales como la mejoría clínica observable en los pacientes, las tasas de mortalidad, la incidencia de disfunción orgánica, la aparición de eventos adversos y otros resultados directamente relacionados con estos aspectos.

El criterio principal para la inclusión de un desenlace en la guía fue su relevancia clínica inmediata y su potencial impacto en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con asma. Se priorizaron aquellos desenlaces considerados críticos, es decir, resultados cuya mejora o deterioro tiene una influencia directa y significativa en la salud y bienestar del paciente. Este enfoque selectivo permitió concentrar los esfuerzos en aspectos del manejo del asma que pueden marcar una diferencia sustancial en los resultados de salud, asegurando que las recomendaciones de la guía se orienten hacia intervenciones de comprobada eficacia y seguridad.

Importancia de la Decisión	Desenlaces clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Crítico 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría clínica • Mortalidad • Eventos adversos serios • Disfunción orgánica • Admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI)
<ul style="list-style-type: none"> • Importante 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión diagnóstica • Eventos adversos no serios • Prevención • Epidemiología

c. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LAS GPC

Para garantizar la actualidad y relevancia de las recomendaciones incluidas en esta GPC sobre el manejo del asma en adultos en Perú, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de guías previas que pudieran ser adaptadas o adoptadas. Se realizó una revisión sistemática de múltiples fuentes de información,

utilizando bases de datos académicas y científicas de renombre como MEDLINE, Web of Science (WoS), Embase, Google Scholar y SCOPUS. Adicionalmente, se extendió la búsqueda a la literatura gris, con el objetivo de capturar un espectro más amplio de conocimientos y recomendaciones (**Anexo 1_ tabla 2**). Los criterios de inclusión establecidos para seleccionar las GPC relevantes fueron meticulosamente definidos para asegurar la calidad y pertinencia de la información recopilada. Estos criterios incluyeron:

1. **Población Objetivo:** Las GPC debían estar enfocadas en pacientes adultos diagnosticados con asma, garantizando la aplicabilidad de las recomendaciones al grupo demográfico de interés.
2. **Período de Publicación:** Se incluyeron únicamente las GPC publicadas entre 2018 y noviembre de 2023, para garantizar la incorporación de las perspectivas más actuales y basadas en la evidencia más reciente. Posteriormente, el GEG consideró necesario actualizar la búsqueda hasta mayo de 2024, debido a la publicación de las guías GINA y GEMA 5.4 durante este período, con el fin de asegurar la disponibilidad de la evidencia más reciente.
3. **Base en Revisión Sistemática:** Era imperativo que las GPC basaran sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura, asegurando un fundamento sólido y bien documentado para las prácticas clínicas sugeridas.
4. **Metodología de Calidad de Evidencia:** Las guías seleccionadas debían emplear la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) o equivalentes, las cuales permiten una estratificación clara y rigurosa del grado de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Rigor Metodológico: Se estableció un umbral mínimo del 60% en la valoración del rigor metodológico de las GPC, con el fin de asegurar que solo las guías desarrolladas con altos estándares de calidad fueran consideradas.

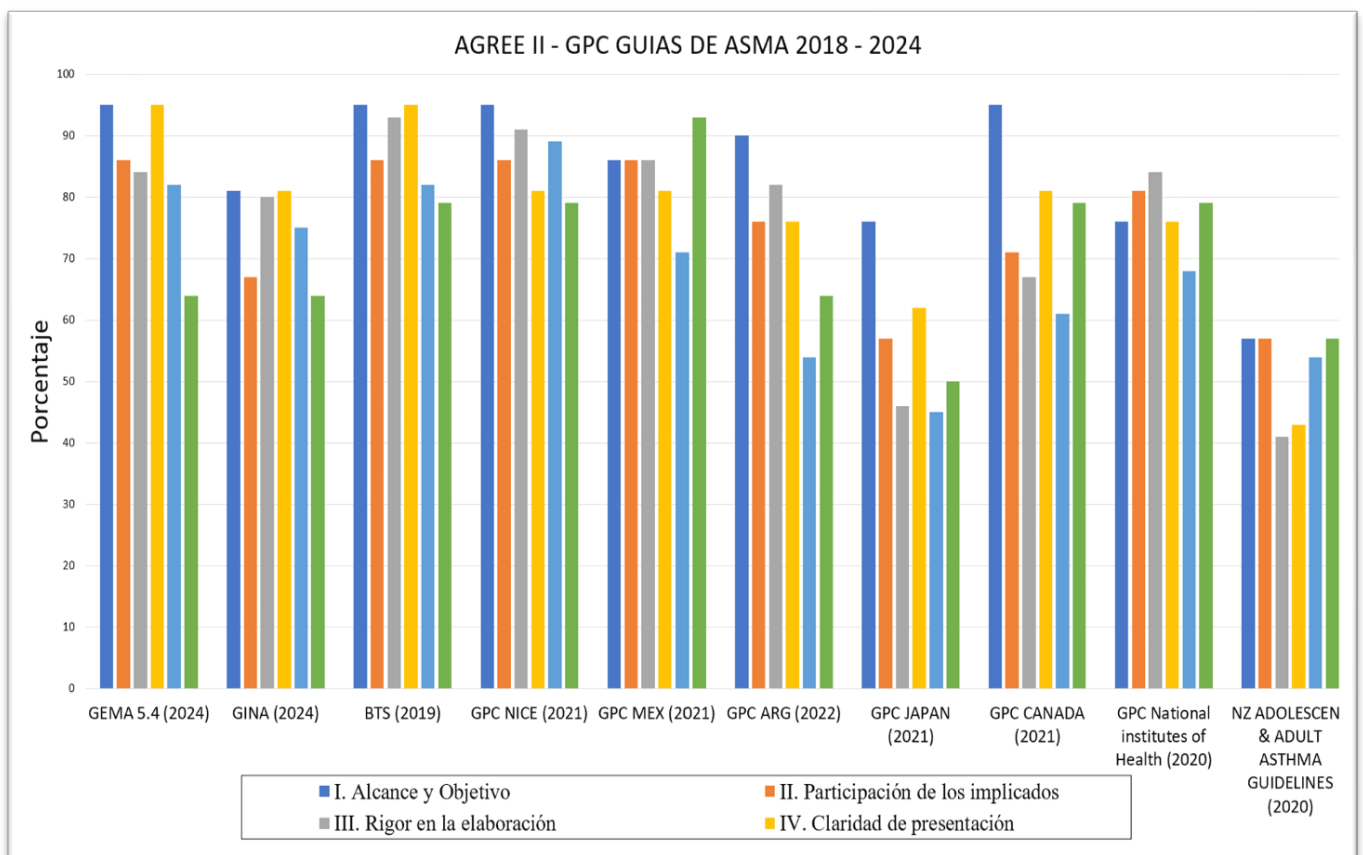
Para asegurar la exhaustividad y actualidad de la información científica incorporada en la GPC sobre el manejo del asma en adultos, se implementó un enfoque meticuloso en la recopilación de evidencia. Este proceso incluyó la búsqueda proactiva de estudios originales en situaciones donde la literatura secundaria, como GPC previas o RS, no estuviera disponible o resultara insuficiente. Esta estrategia se adoptó también para identificar y analizar

investigaciones recientes que pudieran haber sido publicadas con posterioridad a las revisiones sistemáticas o guías ya identificadas, garantizando así que las recomendaciones de la GPC se fundamentaran en la evidencia más actualizada.

Esta búsqueda de información resultó en la identificación de 1866 documentos. Tras eliminar 952 duplicados, una revisión cuidadosa de títulos y resúmenes reveló 14 citas con potencial relevancia. El análisis en profundidad de estas citas condujo a la selección de 6 GPC que utilizaban el enfoque GRADE, y se añadieron 4 GPC adicionales de literatura gris, aportadas por reconocidos organismos compiladores de GPC. Para garantizar la máxima calidad y transparencia, dos miembros del equipo evaluaron independientemente estas guías mediante la herramienta AGREE II, centrandose su atención en el rigor metodológico y la claridad expositiva^{13,14}.

El GEG seleccionó, para su inclusión, aquellas directrices que lograron las más altas puntuaciones en AGREE II, tal como se muestra en la **figura 2**.

Figura 2. Puntuación de las dos directrices potencialmente elegibles según la herramienta AGREE II



PROCESO DE ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES DESDE LA EVIDENCIA

El proceso de formulación de recomendaciones para la GPC fue meticulosamente guiado por los principios de adaptación establecidos en la Resolución Ministerial N° 414-2015 del Ministerio de Salud del Perú. Este enfoque permitió asegurar que las directrices fueran no solo pertinentes sino también plenamente alineadas con los estándares y necesidades sanitarias nacionales. Los miembros del GEG llevaron a cabo un proceso de revisión y contextualización iterativa de estas recomendaciones, empleando métodos de diálogo deliberativo en reuniones sucesivas para forjar una base sólida y consensuada para la GPC, con el fin de que estuviera rigurosamente fundamentada en evidencia.

Para determinar con precisión los niveles de certeza, fuerza y dirección de las recomendaciones propuestas, se recurrió al reconocido sistema GRADE, que proporciona un marco estandarizado y transparente para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones clínicas.

Con el objetivo de integrar una perspectiva local en las recomendaciones, el equipo del proyecto emprendió una búsqueda detallada de estudios locales que abordaran aspectos críticos como la prevalencia del asma, los riesgos asociados a los resultados de salud, las preferencias y valores de los pacientes, así como análisis de costo, rentabilidad, aceptabilidad y viabilidad de las intervenciones propuestas. En situaciones donde la evidencia local resultaba insuficiente, se instó a los miembros del GEG a explorar y analizar investigaciones provenientes de contextos similares en Latinoamérica, garantizando así que la GPC se fundamentara en una comprensión amplia y relevante del manejo del asma, ajustada a la realidad del contexto peruano y regional.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

- El nivel de certeza de la evidencia de las recomendaciones disponibles.
- La opinión de expertos expresada en el consenso formal considerando el contexto y disponibilidad de intervenciones recomendadas.

- El nivel de certeza fue el que presentaron las recomendaciones adoptadas según su disponibilidad. Cuando las recomendaciones no fueron formuladas mediante el sistema GRADE se procedió a realizar una equivalencia según las siguientes especificaciones ya aplicadas en referencias internacionales:
 - Evidencia nivel A o su equivalente: Nivel de certeza alto.
 - Evidencia nivel B o su equivalente: Nivel de certeza moderado.
 - Evidencia nivel C o su equivalente: Nivel de certeza bajo.
 - Evidencia nivel D o su equivalente: Nivel de certeza muy bajo.

Grados de calidad de la evidencia	
Grado	Interpretación
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que esté cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

Fuerza y dirección:

- La fuerza tomó en cuenta el nivel de certeza de las evidencias en que se basan las recomendaciones adoptadas de acuerdo con criterios de contextualización del GEG: disponibilidad, factibilidad, aplicabilidad y uso de recursos locales.
- La dirección de las recomendaciones se determinó de acuerdo con la evaluación del GEG, que fue a favor cuando los beneficios superan los riesgos y en contra cuando los riesgos superan los beneficios.

Puntos de Buena Práctica Clínica (BPC)

Se refieren a directrices formuladas en áreas donde la evidencia científica es aún incipiente, limitada o inexistente, o bien, cuando las acciones propuestas sirven para complementar recomendaciones que ya poseen un nivel de certeza determinado, pero necesitan adaptaciones o consideraciones específicas para su implementación efectiva en el contexto local. Estas recomendaciones se categorizaron como "Puntos de Buena Práctica Clínica" y se establecieron a través del consenso del GEG, aprovechando su experiencia colectiva y conocimiento profundo del entorno sanitario y las necesidades de los pacientes en Perú.

III. DESARROLLO DE LAS PICO O PECO

1. ¿Cuál es la prevalencia, incidencia y mortalidad de Asma en adultos en el Perú?

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA EN EL PERÚ

El GEG decidió adoptar la definición de asma de la GINA o GEMA 5.4 del 2024 y lo define como:

Según GINA en el 2024, se define asma como "enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Está definida por la historia de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos, que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio."¹⁵

Según la GEMA 5.4 del 2024, 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 espontáneamente."¹⁶

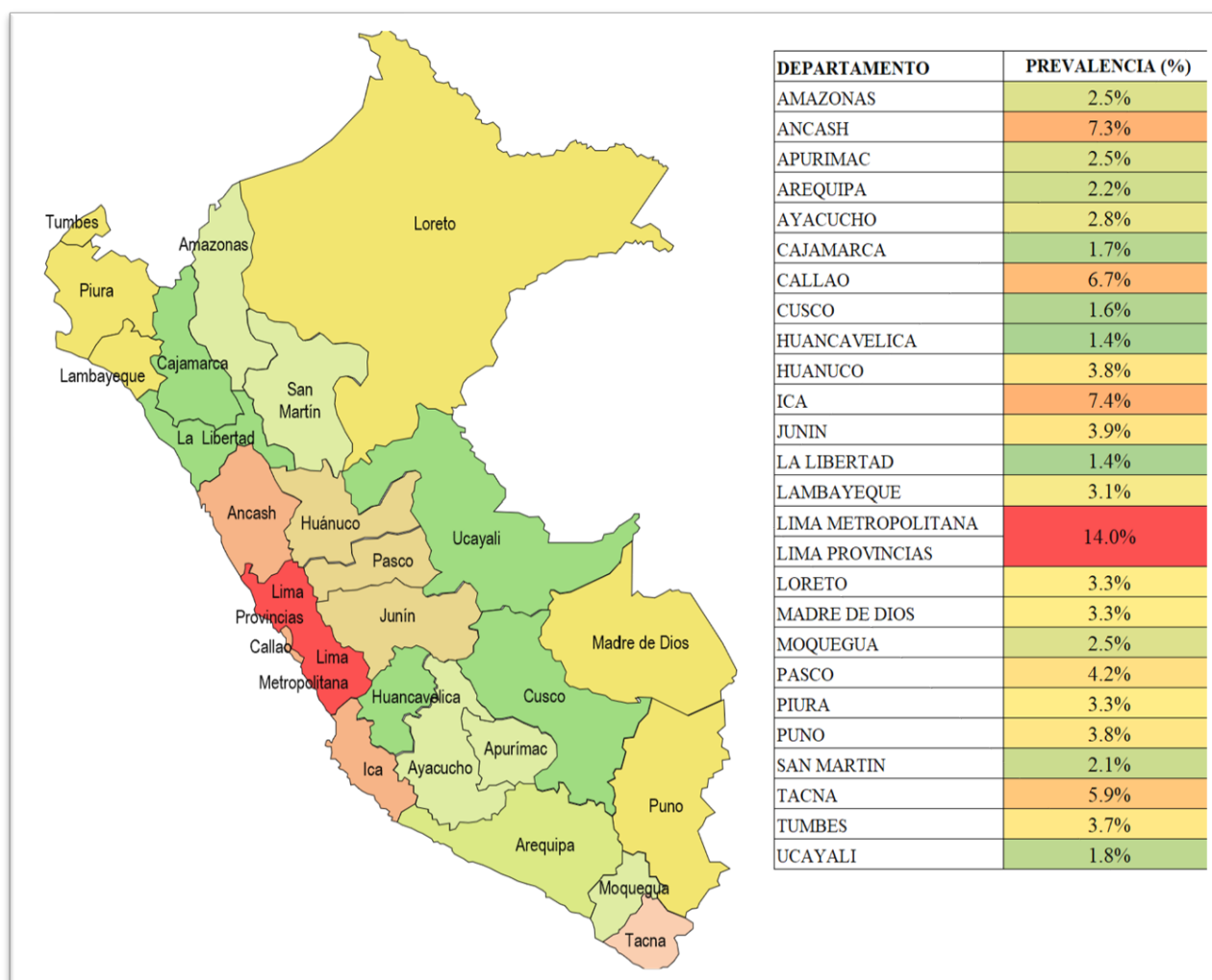
EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA EN EL PERÚ.

El asma constituye una de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) más prevalentes, causando una morbilidad significativa y potenciando efectos adversos duraderos en los adultos. Latinoamérica, caracterizada por sus marcadas desigualdades geográficas y variabilidad en indicadores sociodemográficos, enfrenta desafíos particulares en la gestión del asma, destacando la dificultad de sus sistemas de salud para ofrecer tratamientos adecuados¹⁷. Esta situación deriva en un control deficiente de la enfermedad por parte de los pacientes, incrementando las visitas a servicios de urgencia. Según la Global Burden of Disease (GBD), Perú se posiciona como el séptimo país en Latinoamérica en términos de prevalencia de asma^{18,19}.

Para 2019, Perú reportó una incidencia de asma de 1051 casos por cada 100.000 habitantes y una prevalencia del 5.77%, afectando desproporcionadamente a las clases sociales más desfavorecidas^{18,20}. Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedad del Ministerio de Salud²¹, el asma se situó en el 23er lugar en la carga de enfermedad medida por Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), lo que representa una pérdida total de 2 años de vida saludable por cada 1000 personas debido a la mortalidad prematura, enfermedad o discapacidad. Esta carga fue significativamente mayor en adultos que en niños, con 33397 y 7135 años perdidos, respectivamente.

En Perú, la distribución de la prevalencia del asma muestra una variabilidad significativa entre los departamentos, en Lima encabezando la lista con una prevalencia del 14%. Esta cifra es seguida de cerca por Ica con un 7.4%, Ancash con un 7.3%, Callao con un 6.7%, Tacna con un 5.9% y pasco con un 4.2%. Este patrón destaca las diferencias regionales en la incidencia de la enfermedad, lo que podría reflejar variaciones en factores ambientales, acceso a servicios de salud, y niveles de conciencia y educación sobre el asma. Para una visión detallada de la distribución de la prevalencia en otros departamentos, se remite a la **Figura 3**.

Figura 3. Prevalencia de asma



Fuente: *INEI, Situación de salud de la población adulta 2012

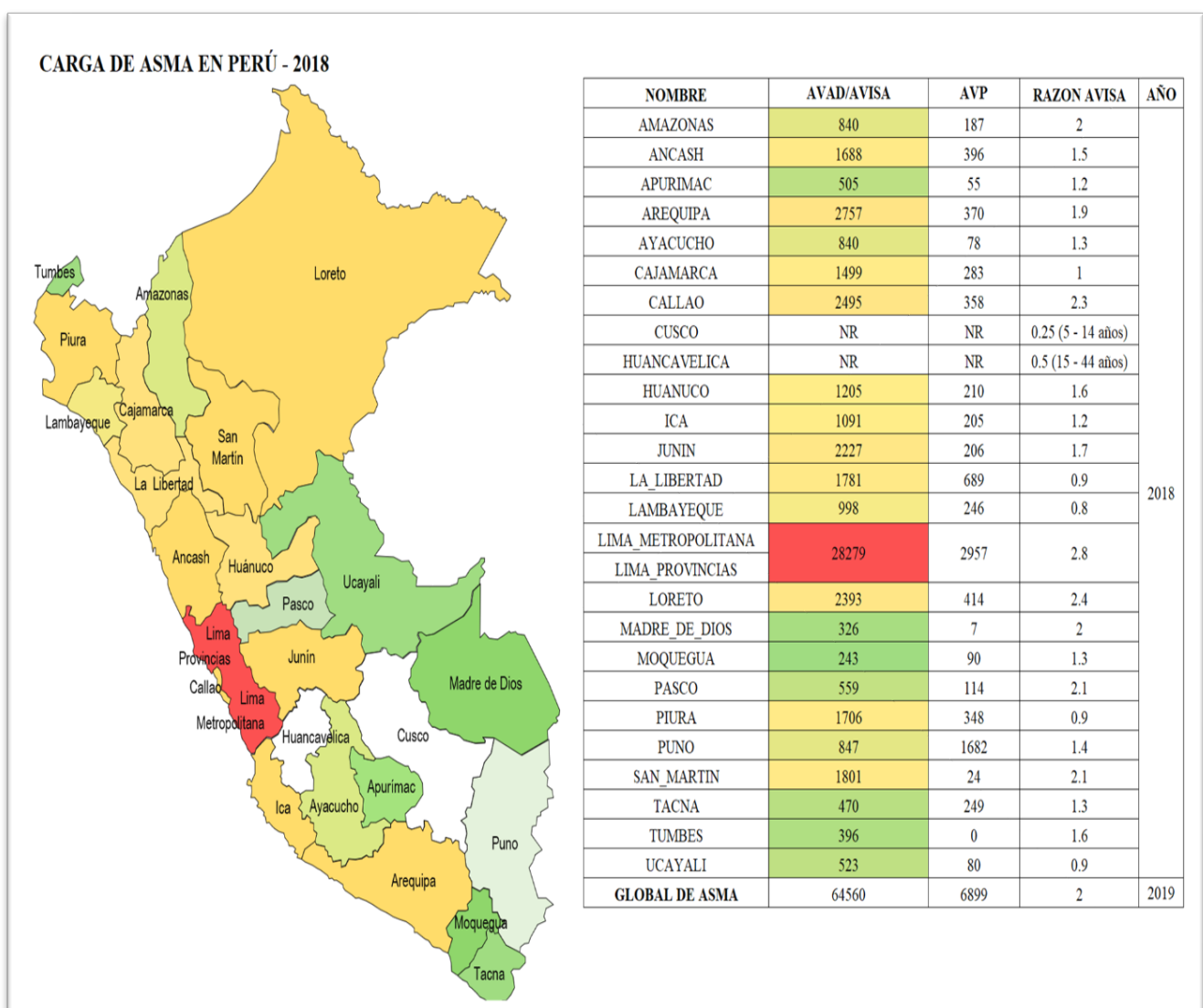
*Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000421. doi:10.1136/bmjopen-2011-000421

*Trompeter G, Grigsby MR, Miele CH, et al. Patterns of Body Composition Relating to Chronic Respiratory Diseases Among Adults in Four Resource-Poor Settings in Peru. *Lung*. Jun 2018;196(3):277-284. doi:10.1007/s00408-018-0109-7

La mortalidad atribuida al asma en el país se estima en 5.63 fallecimientos por cada 100,000 habitantes, una estadística que subraya la necesidad de esfuerzos continuos en prevención y manejo de esta condición crónica. Lima presenta el mayor número de Años de Vida Perdidos por muerte prematura (AVP), sumando 2,957 años, una cifra que resalta la urgencia de intervenciones específicas en este departamento. Le siguen Puno con 1,682 años perdidos, La Libertad con 689, Loreto con 414, y Ancash con 396.

La carga global del asma, medida en AVAD alcanza los 64,560 a nivel nacional, con una concentración especialmente alta en Lima, donde se registran 28,279 años perdidos. Arequipa, Callao, Loreto y Junín también reportan cifras elevadas, con 2,757, 2,495, 2,393 y 2,227 años perdidos respectivamente, lo que indica la extensión del impacto del asma más allá de la capital. Es importante mencionar que no se disponen de datos para Cusco y Huancavelica. La relación detallada, incluyendo la razón de AVAD por departamento, se encuentra disponible en la **Figura 4**.

Figura 4. Carga de enfermedad de asma



Fuente: MINSA. Estudio de carga de enfermedad en el Perú, 2019. Accessed Febrero, 2024.

<https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>

Tabla 1. PICO 01: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuál es la prevalencia, incidencia y mortalidad de Asma en adultos en el Perú?	
<p>Para mejorar la investigación epidemiológica del asma en Perú, es fundamental adoptar enfoques estratégicos que permitan una comprensión más profunda de la enfermedad y sus dinámicas a nivel nacional. A continuación, se presentan tres Puntos de Buena Práctica Clínica diseñados para potenciar la investigación epidemiológica del asma en el contexto peruano</p>	
<p>Desarrollo de Estudios Longitudinales y Multicéntricos:</p> <p>Implementar estudios longitudinales que sigan a poblaciones específicas a lo largo del tiempo para identificar tendencias, cambios en la prevalencia e incidencia del asma, y evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias. Estos estudios deben ser multicéntricos para incluir diversas regiones geográficas de Perú, permitiendo así un análisis comparativo que refleje las variabilidades regionales en la prevalencia del asma y los factores de riesgo asociados. La inclusión de áreas urbanas y rurales, así como de diferentes estratos socioeconómicos, enriquecerá la comprensión del impacto del asma a nivel nacional.</p>	R1
<p>Fomento de la Investigación sobre Factores Ambientales y Socioeconómicos:</p> <p>Priorizar la investigación sobre el papel de los factores ambientales y socioeconómicos en el desarrollo y exacerbación del asma. Esto incluye estudiar la calidad del aire, la exposición a alérgenos en el hogar y en el lugar de trabajo, y el impacto de las condiciones de vida y el acceso a servicios de salud. Reconociendo la diversidad geográfica y cultural de Perú, es crucial adaptar estas investigaciones para explorar cómo estas variables influyen específicamente en las comunidades locales y regionales, promoviendo así estrategias de prevención y manejo del asma más efectivas y contextualizadas.</p>	R2

Integración de Sistemas de Vigilancia Epidemiológica y Registros de Salud:**R3**

Establecer y fortalecer sistemas de vigilancia epidemiológica y registros de salud específicos para el asma, integrando datos de hospitales, centros de salud y consultorios privados. Esta integración permitirá un monitoreo en tiempo real de los casos de asma, facilitando una respuesta más rápida y efectiva a brotes o aumentos inesperados en la prevalencia. Además, el análisis de estos registros ayudará a identificar patrones de morbilidad y mortalidad asociados con el asma, efectividad de los tratamientos actuales y necesidades no satisfechas de los pacientes. Estos sistemas deben ser accesibles para investigadores y profesionales de la salud, promoviendo un enfoque colaborativo para el manejo y la prevención del asma.

2. En pacientes adultos ¿Cuáles son los principales factores de riesgo modificables y no modificables de Asma en el Perú?

FACTORES DE RIESGO DEL ASMA EN EL MUNDO Y A NIVEL NACIONAL

La investigación de los factores de riesgo del asma en Perú es de vital importancia, considerando la amplia gama de variabilidad geográfica, ambiental y socioeconómica presente en el país. Esta diversidad, que abarca desde áreas urbanas densamente pobladas con niveles significativos de contaminación hasta regiones rurales con exposiciones ambientales distintas, juega un papel crucial en la influencia de la prevalencia y severidad del asma^{22,23}. Identificar con precisión los factores de riesgo específicos que contribuyen al desarrollo y exacerbación del asma en estas diferentes áreas permitirá la implementación de estrategias más efectivas y dirigidas para combatir esta enfermedad respiratoria crónica.

En este contexto, el GEG ha optado por adoptar los factores de riesgo delineados en el GEMA 5.4, un marco reconocido internacionalmente por su base en la evidencia¹⁶. La decisión de integrar estos factores en la investigación nacional responde a la necesidad de contar con un enfoque metodológico sólido y validado que garantice coherencia en la identificación y manejo de los factores de riesgo del asma. Para ello, el GEG ha emprendido la realización de una revisión sistemática centrada en discernir los diversos factores de riesgo del asma específicos para el contexto peruano.

Factores asociados en el desarrollo del asma

Es crucial diferenciar los factores asociados con la aparición del síndrome asmático de aquellos que actúan como desencadenantes de síntomas o exacerbaciones del asma.

En la investigación sobre el asma, se han identificado varios factores con una notable correlación con el desarrollo de la enfermedad, tal como se resume en la **Tabla 2**. Entre estos, se destaca una serie de factores modificables y no modificables que presentan un significativo nivel de asociación, siendo la exposición al tabaco el de mayor impacto, con un Riesgo Relativo (RR) de 3.9. Esto indica que las personas expuestas al tabaco tienen casi cuatro veces más riesgo de desarrollar asma en comparación con quienes no están expuestos. Le

sigue la exposición a alérgenos laborales con un RR de 2.2²⁴, el consumo de tabaco durante la gestación con un Odds Ratio (OR) de 2.7 y uso de antibióticos con un Hazard Ratio (HR) de 1.75^{25,26}. Por otro lado, la dieta del lactante y de la madre durante la gestación se ha identificado como un factor protector, reduciendo el riesgo de desarrollar asma entre un 34% a 67%^{27,28}.

En contraste, los factores no modificables presentan una predisposición aún mayor en comparación con los modificables. La prematuridad emerge como el factor de mayor riesgo, con una Odds Ratio (OR) de 4.3, sugiriendo que los bebés prematuros tienen más de cuatro veces el riesgo de desarrollar asma en comparación con los bebés a término²⁹. La rinitis también muestra una fuerte asociación, con una OR de 4.16, seguida de la atopia, con una OR de 3.5^{30,31}.

Tabla 2. Factores asociados a la aparición de asma.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	EVIDENCIA	ASOCIACIÓN
Aeroalérgenos	C	OR 0,49 (0,29-0,83) *, exposición a perro
	C	OR 0,68 (0,49-0,95) *, exposición a gato
Alérgenos laborales	C	RR 2,2 (1,3-4,0)
	C	OR 0,55 (0,43-0,70) *, vivir en granja
Infecciones respiratorias	C	OR 0,52 (0,29-0,92) * infección viral no respiratoria
Tabaco	C	RR 3,9 (1,7-8,5)
	C	HR 1,43 (1,15-1,77)
	C	HR 1,21 (1,00-1,45) * tabaquismo pasivo
Contaminación ambiental	A	OR 1,34 (1,17-1,54)
Paracetamol	C	OR 1,26 (1,02-1,58)
Antiácidos	A	RR 1,45 (1,35-1,56)
Antibióticos	B	OR 1,12 (0,88-1,42)
	C	OR 0,6 (0,4-0,96) *

	C	HR 1,23 (1,20-1,27), exposición prenatal
	C	HR 1,75 (1,40-2,17), exposición postnatal
Terapia hormonal sustitutiva	C	HR 1,54 (1,3-2,09), solo estrógenos
Obesidad	B	RR 1,50 (1,22–1,83)
Dieta de la madre	C	OR 0,49 (0,27–0,90) *, muy prematuros
	A	OR 0,54 (0,33–0,88) *, nivel de vitamina D
	C	OR 0,33 (0,11–0,98) *
	A	OR 0,86 (0,78–0,95) *, dieta mediterránea
Consumo de tabaco durante la gestación	C	OR 1,72 (1,11–2,67)
	A	OR 1,85 (1,35–2,53)
	C	OR 2,70 (1,13–6,45)
	C	OR 1,65 (1,18–2,31)
Dieta del lactante	A	RR 0,66 (0,47–0,94) *, suplemento de vitamina D
Lactancia	C	OR 0,88 (0,82–0,95) *
	B	OR 0,70 (0,60–0,81) *
FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	EVIDENCIA	ASOCIACIÓN
Atopia	C	OR 3,5 (2,3–5,3)
Menarquia temprana	C	OR 1,08 (1,04–1,12)
Hiperrespuesta bronquial	C	OR 4,2 (1,92–9,23)
Rinitis	C	OR 3,21 (2,21–4,71)
	C	OR 4,16 (3,57–4,86)
	C	RR 3,53 (2,11–5,91)
Edad de la madre	C	OR 0,85 (0,79–0,92) *
Preeclampsia	C	OR 4,01 (1,11–14,43)
Prematuridad	B	OR 2,81 (2,52–3,12)
	B	OR 1,37 (1,17–1,62)
	C	OR 4,30 (0,23–7,91)

Cesárea	C	HR 1,52 (1,42–1,62)
Ictericia neonatal	C	OR 1,64 (1,36–1,98)
Función pulmonar del neonato	C	OR 2,10 (1,12–3,93)

Adaptado de: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [disponible en: <https://www.separ.es/node/1827>].

En la última década, Perú ha sido escenario de diversas investigaciones destinadas a explorar los factores de riesgo asociados con la aparición del asma. Estos estudios han ampliado considerablemente nuestra comprensión de la enfermedad en el contexto nacional, revelando que, además de los factores previamente identificados en la **Tabla 2.1**, los factores maternos juegan un rol crítico en predisponer a los individuos al asma. Notablemente, la obesidad materna se ha asociado con un Riesgo Relativo (RR) de 5.1, mientras que la prematuridad muestra una asociación aún más fuerte, con un RR de 18.4, subrayando la importancia de la salud materna y las condiciones del nacimiento en el riesgo de desarrollar asma³². Aunque la ascendencia genética ha demostrado ser cada vez más relevante para la fenotipificación del asma y su tratamiento, interesantemente, en Perú, no se ha establecido una asociación significativa con la ascendencia indígena americana o europea³³. Además, no se encontró relevancia estadística en la relación con el polimorfismo V4 del gen ADAM 33, indicando que la genética del asma puede tener características únicas en la población peruana³⁴.

La investigación también ha destacado el papel del microbiota intestinal, encontrando que la composición específica de ciertas bacterias asociadas a IgA+ y una dieta inadecuada tienen valores significativos para el desarrollo del asma, aunque se indica que estos hallazgos necesitan de una interpretación cautelosa ($P > 0.05$)³⁵. Asimismo, los niveles séricos bajos de vitamina D se identificaron como un factor de riesgo importante, asociados con un incremento del 38% en el riesgo de asma, enfatizando la necesidad de abordar la nutrición como parte de la prevención y manejo del asma^{36,37}.

Adicionalmente, factores psicosociales como el abuso infantil y el maltrato en adultos también emergieron como factores de riesgo significativos, con Odds Ratios (OR) de 1.88 y 5.6, respectivamente^{38,39}.

Estos hallazgos resaltan la complejidad del asma como una condición influenciada por una interacción multifacética de factores biológicos, ambientales, nutricionales y psicosociales.

Tabla 2.1. Factores asociados a la aparición de asma en el Perú.

Factor de riesgo	Asociación	IC 95%
Ascendencia genética en el asma		
Ascendencia indígena de América continental	OR: 0.987 ³³	0.972 - 1.00
Ascendencia europea de las poblaciones ibéricas en España	OR: 1.013 ³³	0.997 - 1.029
Polimorfismos V4 del gen ADAM33	RR: 1.93 ³⁴	0,62 - 6,00
Microbiota		
Composición específica de bacterias IgA+ para riesgo de asma	P = 0.05 ³⁵	
Abuso infantil y aparición del asma		
Abuso físico	OR: 1,16 ³⁸	0,63 – 2,17
Abuso sexual	OR: 2,11 ³⁸	0,92 – 4,84
Tener más de 3 abusos (físico o sexual)	OR: 1,88 ³⁸	1,06 – 3,34
Maltrato laboral en adultos		
Violencia para desarrollar asma	OR: 2.24 ³⁹	1.1 - 5.4
Bullying para desarrollar asma	OR: 5.6 ³⁹	1.5 - 21.4
Factores maternos como predictores de asma en niños		
Sobrepeso	RR: 2.94 ³²	1,54 - 5.60
Obesidad	RR: 5.1 ³²	2.73 - 9.41
Prematuridad	RR: 18.4 ³²	10.35 - 32.71
Ausencia de hábitos nocivos	RR: 0.75 ³²	0.582 - 0.987.
Alimentación		
Niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de ASMA en niños con atopía	1.18 ³⁷	0.985 - 1.42
	2.5 ³⁶	1,6 - 3.8
	OR combinado por MA: 1.38	1.13 - 1.68
Inseguridad alimentaria para tener asma	OR: 1.23 ⁴⁰	0,85 - 1,79
Dieta saludable y el desarrollo de asma	0.83 ⁴¹	0.72 - 0.95

MA: Metaanálisis

Factores de riesgo desencadenantes de síntomas y exacerbaciones del asma

Este grupo se enfoca en los elementos que pueden provocar una agudización de los síntomas en personas ya diagnosticadas con asma. En la **tabla 2.2** se muestran diversos factores ambientales, ocupacionales y personales, tales como alérgenos (polen, ácaros, caspa de mascotas, moho), contaminantes (ozono, dióxido de nitrógeno, humo de tabaco), y exposiciones específicas en el trabajo (isocianatos, harinas, productos químicos). Factores personales como infecciones respiratorias también pueden agravar el asma.

Tabla 2.2. Factores de riesgo desencadenantes de síntomas y exacerbaciones del asma

FACTORES AMBIENTALES		
Atmosféricos	Polución	SO ₂ NO ₂ Ozono CO Partículas en suspensión
	Vegetales	Polen de gramíneas Polen de árboles Polen de malezas
Domésticos	Ácaros del polvo	Epitelio de animales Cucaracha
Hongos y virus	Alternaria alternata	Penicillium
	Cladosporium herbarum	Aspergillus fumigatus
Hongos y virus	Rinovirus y otros virus respiratorios	
FACTORES SISTÉMICOS		
Fármacos	Antibióticos	b-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos
	Ácido acetilsalicílico	AINE
	Leche de vaca	Cereales

Alimentos		
	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	Apis melífera (abeja)
		Vespula spp, Polistes dominulus (avispa)
FACTORES LABORALES		
Sustancias de masa molecular baja	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	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Granjeros, 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

Adaptado de: Mor 1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024. Available from: <https://www.separ.es/node/1827>.

En Perú, investigaciones recientes han identificado la inseguridad alimentaria y la composición del microbiota intestinal como factores significativamente vinculados con la exacerbación y los desencadenantes de síntomas del asma³⁵. Estos hallazgos sugieren que el acceso limitado a alimentos nutritivos y la alteración de la flora intestinal pueden jugar un papel crucial en la frecuencia y severidad de los episodios asmáticos. Además, la contaminación ambiental representa un impacto considerable en la salud respiratoria, donde un Índice de Masa Corporal (OM) de 2,5 y un incremento en la concentración de partículas finas PM2.5 de 6,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ están asociados con un aumento de hasta el 3.7% en la exacerbación del asma⁴².

Sustancias específicas como el carbono negro y el dióxido de nitrógeno, comúnmente presentes en el humo de vehículos y emisiones industriales, también juegan un papel determinante en la dificultad para controlar el asma, contribuyendo directamente al deterioro de la calidad de vida de los pacientes⁴³ (tabla 2.3)

Tabla 2.3. Factores de riesgo desencadenantes de síntomas y exacerbaciones del asma en el Perú.

Factores asociados a la exacerbación o no control del asma	Asociación	IC 95%
Respuesta alterada de IgA al microbiota intestinal para ASMA persistente – moderado	P: 0.02 ³⁵	
Inseguridad alimentaria para el no control del asma	OR: 2.01 ⁴⁰	1.13 - 3.59

Dieta no saludable y la gravedad del asma	OR: 1.01 ⁴¹	0.82 - 1.24
Contaminación ambiental (PM 2.5) y exacerbación del asma		
Cualquier edad	↑3.7% ⁴²	1.7% - 5.8%
Exposición durante 3 días (19 - 64a)	↑6% ⁴²	1% - 11%
PM 2.5 y riesgo de asma no controlada	OR: 1.59 ⁴³	1,26 – 2,00
carbón negro y riesgo de asma no controlada	OR: 1.31 ⁴³	0.97 - 1.78
dióxido de nitrógeno y riesgo de asma no controlada	OR: 1.34 ⁴³	1.05 - 1.71
PM 2.5 y peor calidad de vida en pacientes con asma	OR: 1.34 ⁴³	1,15–1,56
Carbón negro y peor calidad de vida en pacientes con asma	OR: 1.79 ⁴³	0.96–3.36
dióxido de nitrógeno y peor calidad de vida en pacientes con asma	OR: 1.58 ⁴³	1.36–1.83

Tabla 3. PICO 2: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuáles son los factores que influyen en el desarrollo del asma y cuáles contribuyen a la exacerbación de sus síntomas?	
<p>Los factores de riesgo en el desarrollo del asma incluyen la prematuridad y estilos de vida relacionados con la alimentación, mientras que la contaminación ambiental y los hábitos alimenticios contribuyen significativamente a la exacerbación de los síntomas en Perú.</p> <p>Se recomienda la creación de una plataforma de investigación interdisciplinaria en Perú para profundizar en el estudio del asma y sus factores de riesgo, integrando datos nacionales y fomentando la colaboración entre investigadores, profesionales de la salud y entidades gubernamentales. Esta plataforma debe enfocarse en la diversidad geográfica y socioeconómica del país, permitiendo un análisis más completo de cómo los factores ambientales, nutricionales y socioeconómicos afectan la incidencia y exacerbación del</p>	

<p>asma. Además, se sugiere incorporar tecnologías avanzadas, como big data y análisis predictivo, junto con capacitaciones en metodologías de investigación innovadoras.</p>	
<p>Fortalecimiento del Acceso y Manejo Clínico:</p> <p>Se recomienda mejorar el acceso a servicios de salud preventivos y tratamientos para el asma en comunidades marginadas y remotas. Esto incluye la capacitación de profesionales de la salud en el reconocimiento temprano de los factores de riesgo del asma y la implementación de estrategias de manejo personalizadas, basadas en las características individuales del paciente y su entorno. Además, se debe promover el uso de guías clínicas basadas en la evidencia para asegurar un manejo coherente y efectivo del asma a nivel nacional.</p>	<p>R1</p>
<p>Educación y Concienciación Pública:</p> <p>Se recomienda implementar programas de educación dirigidos a la población general y a grupos de alto riesgo en todo Perú para aumentar la conciencia sobre los factores de riesgo del asma. Estos programas deben incluir información sobre cómo la exposición a contaminantes ambientales, el humo del tabaco y ciertas prácticas laborales pueden aumentar el riesgo de desarrollar o exacerbar el asma. Asimismo, es importante educar sobre la relevancia de la nutrición adecuada y la prevención de infecciones respiratorias desde la infancia</p>	<p>R2</p>
<p>Monitoreo Ambiental y Prevención</p> <p>Se recomienda establecer y promover sistemas de monitoreo de la calidad del aire en áreas urbanas y rurales, permitiendo a los pacientes asmáticos y al público en general tomar medidas preventivas durante los picos de contaminación. Además, se sugiere trabajar en colaboración con las autoridades ambientales y de salud pública para desarrollar e implementar políticas que reduzcan la emisión de contaminantes nocivos y promuevan ambientes laborales saludables, minimizando así los alérgenos y contaminantes ocupacionales.</p>	<p>R3</p>

Salud mental y violencia**R4**

Ante la creciente evidencia que demuestra una fuerte asociación entre la salud mental, la violencia y su impacto en el desarrollo y exacerbación del asma en Perú, se recomienda que los profesionales de la salud incorporen una evaluación integral de los factores psicosociales en el manejo del asma. Se debe implementar protocolos de detección temprana de estrés, ansiedad, depresión y experiencias de violencia en pacientes asmáticos como parte de la consulta rutinaria. Además, se insta a establecer un enfoque multidisciplinario que incluya apoyo psicológico y servicios de asistencia social para abordar estos factores de riesgo, contribuyendo a un control más efectivo del asma. La colaboración entre neumólogos, psicólogos, trabajadores sociales y otros especialistas de la salud es fundamental para desarrollar planes de tratamiento personalizados que mejoren no solo los síntomas físicos del asma, sino también la calidad de vida general del paciente. Asimismo, se exhorta a las autoridades de salud pública a fomentar la investigación en esta área y a diseñar políticas y programas de prevención y tratamiento que reflejen esta interrelación compleja, con el fin de ofrecer una atención más holística y efectiva a la población asmática en el Perú

3. ¿Cuáles son los endotipos y fenotipos del asma en el adulto?**FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DEL ASMA**

El GEG adopto los marcos conceptuales sobre la clasificación del asma según su fisiopatología de las guías de GEMA 5.4, GINA^{15,16}.

El asma, una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, presenta una amplia gama de presentaciones clínicas y variabilidad en la respuesta al tratamiento. Esta diversidad ha llevado a la identificación de distintos fenotipos y endotipos de asma, mejorando nuestra comprensión y manejo de la enfermedad.

1. FENOTIPOS DEL ASMA

Los fenotipos del asma constituyen una clasificación basada en las características observables y medibles de la enfermedad, las cuales tienden a presentarse en patrones específicos entre distintos grupos de pacientes⁴⁴. Estas características abarcan una amplia gama de aspectos, desde la edad de inicio de la enfermedad, pasando por la severidad y frecuencia de los síntomas, hasta el grado de obstrucción de las vías respiratorias, el tipo de inflamación predominante y la eficacia de las respuestas a los tratamientos administrados. Los fenotipos del asma se identifican principalmente a través de manifestaciones clínicas y juegan un rol crucial en la orientación de las estrategias terapéuticas, permitiendo a los profesionales de la salud personalizar los tratamientos para mejorar los resultados en los pacientes⁴⁵.

La identificación de fenotipos es fundamental para comprender la heterogeneidad del asma, reconociendo que no se trata de una única enfermedad, sino de un conjunto de condiciones con variaciones significativas en su presentación y evolución. Esta clasificación fenotípica facilita la implementación de un enfoque de medicina de precisión en el manejo del asma, optimizando la selección de terapias específicas que se alinean mejor con las características individuales de cada paciente.

Entre los fenotipos más comúnmente reconocidos y descritos por las directrices de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) se encuentran¹⁵:

1.1 Asma alérgica: Este fenotipo representa la forma más claramente identificable de asma, que típicamente se manifiesta desde la infancia y frecuentemente se encuentra vinculado a un historial personal o familiar de afecciones alérgicas, incluyendo eccema, rinitis alérgica, así como alergias a alimentos o medicamentos. La evaluación mediante análisis de esputo inducido en estos pacientes, previo a cualquier tratamiento, suele evidenciar una marcada inflamación eosinofílica en las vías respiratorias, característica distintiva de este tipo de asma. Gracias a esta particularidad inflamatoria, los individuos afectados por el asma alérgica tienden a experimentar una notable mejoría en sus síntomas y en su calidad de vida con el uso de corticosteroides inhalados (CSI), lo que subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

1.2 Asma no alérgica: Existe un grupo de pacientes cuya asma no se encuentra relacionado con reacciones alérgicas. En estos casos, el análisis del esputo puede revelar un perfil celular variado, incluyendo predominancia neutrofílica, eosinofílica, o incluso una baja presencia de células inflamatorias, conocido como perfil paucigranulocítico. Esta diversidad en la inflamación subyacente refleja la complejidad y heterogeneidad del asma no alérgica. A diferencia del asma alérgica, los pacientes con esta forma de asma suelen experimentar una respuesta menos pronunciada y a menudo temporal a los tratamientos con CSI, lo que plantea desafíos en su manejo clínico.

1.3 Asma de inicio en la edad adulta (inicio tardío): Es notable que un número significativo de adultos, con una incidencia mayor en mujeres, experimenten los síntomas del asma por primera vez durante la adultez. Estos individuos generalmente no presentan alergias y suelen necesitar dosis más elevadas de CSI para controlar sus síntomas, o bien, muestran una respuesta limitada a estos tratamientos. En casos de asma de inicio tardío, es crucial considerar y descartar el asma ocupacional, la cual es provocada por exposiciones a agentes irritantes o alérgenos en el entorno laboral.

1.4 Asma con limitación persistente del flujo de aire

Afecta a algunos pacientes con asma crónica, caracterizándose por una restricción en el flujo de aire que es constante o parcialmente reversible. Esta condición, resultado de la remodelación de la pared de las vías respiratorias debido a inflamación crónica, conlleva cambios estructurales como el engrosamiento de las paredes bronquiales, aumento de moco y pérdida de elasticidad pulmonar, lo que reduce la eficacia de los tratamientos estándar. La gestión de esta forma de asma requiere un enfoque personalizado y multidisciplinario, incluyendo medicamentos para controlar la inflamación, manejo de desencadenantes y, en algunos casos, terapias avanzadas para mejorar la función pulmonar.

1.5 Asma asociada a la obesidad

Representa un fenotipo particular de la enfermedad, caracterizado por una interacción compleja entre el exceso de peso y la inflamación de las vías respiratorias. Este fenotipo se distingue por presentar una respuesta inflamatoria

y una fisiopatología únicas, que a menudo incluyen una mayor resistencia a los tratamientos convencionales para el asma, como los corticosteroides inhalados. La obesidad puede alterar la mecánica respiratoria y exacerbar los síntomas asmáticos debido a la presión adicional sobre el diafragma y los pulmones, lo que contribuye a un control más difícil de la enfermedad. Además, se ha observado que el asma asociada a la obesidad tiende a tener un componente no eosinofílico más pronunciado, lo que sugiere diferencias en las vías inflamatorias activadas en comparación con otros fenotipos de asma

*El equipo GEG decidió fortalecer el marco teórico con información actual sobre diversos fenotipos de asma, expandiendo de esta manera el alcance del conocimiento disponible. Con el objetivo de facilitar una comprensión más precisa, la **Figura 5** ilustra detalladamente las características propias de la fenotipificación del asma.*

1.6 Asma perimenstrual

El asma perimenstrual se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas del asma en el período previo o durante la menstruación. Se cree que este fenotipo está influenciado por fluctuaciones en los niveles hormonales, particularmente estrógeno y progesterona, que pueden afectar la capacidad de respuesta de las vías respiratorias y la inflamación. Las mujeres con asma perimenstrual pueden experimentar aumento de la tos, sibilancias, dificultad para respirar y opresión en el pecho durante el ciclo menstrual⁴⁶. Las estrategias de manejo pueden incluir ajustar las dosis de los medicamentos durante el ciclo menstrual bajo la guía de un proveedor de atención médica.

1.7 Asma por tabaco

El asma tabáquica se refiere al asma desencadenada o exacerbada por la exposición al humo del tabaco. Esto puede afectar tanto a los fumadores activos como a las personas expuestas al humo de segunda mano. El humo del tabaco puede irritar las vías respiratorias, provocando un aumento de la inflamación, la producción de moco y la hiperreactividad bronquial. Los pacientes con asma por tabaco suelen tener síntomas más graves, una peor respuesta a los tratamientos estándar para el asma y un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el

asma⁴⁷. Dejar de fumar y evitar la exposición al humo del tabaco son estrategias clave de manejo.

1.8 Asma ocupacional

El asma ocupacional es un tipo de asma provocado por la exposición a sustancias irritantes o alérgicas en el lugar de trabajo, manifestándose con síntomas respiratorios como tos y dificultad para respirar. Los agentes causantes pueden variar ampliamente dependiendo de la industria y pueden incluir desde vapores químicos, polvo de madera, metales, hasta harinas y enzimas, entre otros. Su manejo implica una evaluación cuidadosa de la exposición laboral del paciente, medidas preventivas como mejorar la ventilación y el uso de protección personal, y en casos necesarios, la reubicación laboral⁴⁸. El tratamiento se centra en el control de la inflamación y los síntomas, aunque la estrategia más efectiva es minimizar o evitar la exposición a los agentes causantes.

1.9 Asma inducida por el ejercicio

El asma inducida por el ejercicio, también conocida como broncoconstricción inducida por el ejercicio, se caracteriza por un estrechamiento transitorio de las vías respiratorias que se produce durante o después del ejercicio. Los síntomas incluyen tos, sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y fatiga durante el ejercicio⁴⁹. El asma inducida por ejercicio se maneja mediante el uso de broncodilatadores inhalados antes del ejercicio, realizando un calentamiento y enfriamiento adecuados y seleccionando entornos adecuados para la actividad física.

1.10 Asma paucigranulocítica

El asma paucigranulocítica es un fenotipo con mínima o nula inflamación eosinofílica o neutrofílica en las vías respiratorias. Se caracteriza por recuentos normales de células del esputo y, a menudo, se identifica mediante el análisis del esputo. Los pacientes con este tipo de asma pueden tener síntomas típicos del asma pero sin la respuesta inflamatoria significativa que se observa en otros fenotipos⁵⁰. El tratamiento del asma paucigranulocítica se centra en controlar los síntomas y puede implicar terapias estándar para el asma, incluidos broncodilatadores y corticosteroides.

1.11 Asma granulocítica mixta

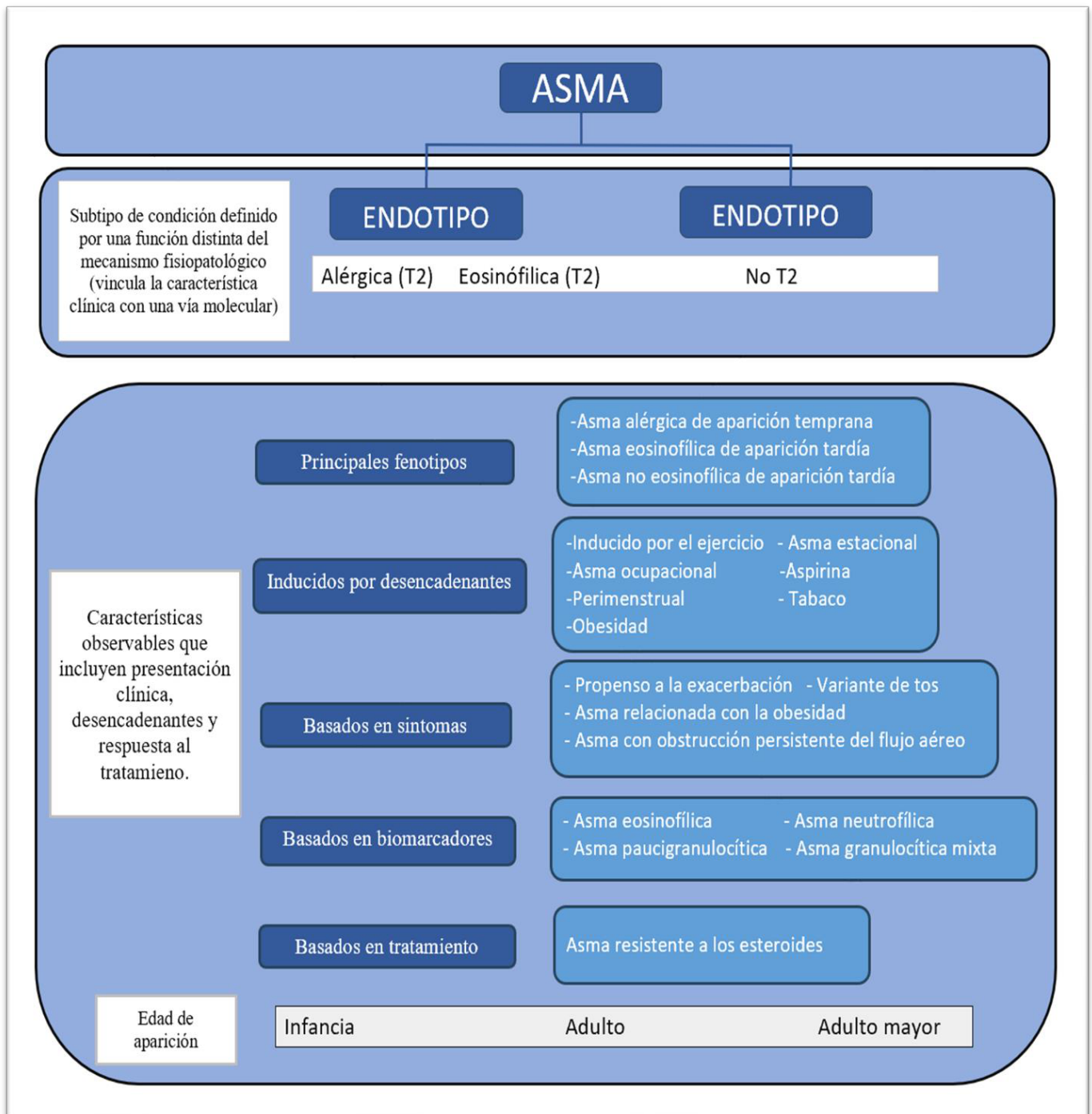
El asma granulocítica mixta se caracteriza por la presencia de inflamación tanto eosinofílica como neutrofílica en las vías respiratorias. Este fenotipo puede ser más grave y más difícil de controlar debido a las vías inflamatorias duales. Los pacientes pueden experimentar exacerbaciones frecuentes y tener una mala respuesta a los tratamientos convencionales⁵¹. Las estrategias de tratamiento pueden incluir corticosteroides inhalados en dosis altas, corticosteroides orales y terapias biológicas dirigidas a vías inflamatorias específicas.

1.12 Asma resistente a los esteroides

El asma resistente a los esteroides se define por la falta de respuesta a la terapia con corticosteroides, que suele ser eficaz para controlar los síntomas del asma y la inflamación. Este fenotipo puede estar asociado con asma grave y se caracteriza por síntomas persistentes e inflamación de las vías respiratorias a pesar de altas dosis de corticosteroides⁵². El manejo puede implicar identificar y abordar vías inflamatorias específicas con terapias biológicas y abordar cualquier factor contribuyente, como infecciones de las vías respiratorias o exposición a alérgenos.

1.13 Enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina

La enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA) es una afección en la que la ingestión de aspirina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) provoca exacerbaciones agudas del asma. Los síntomas pueden incluir congestión nasal, sinusitis y dificultad respiratoria grave⁵³. La EREA se controla evitando la aspirina y los AINE, utilizando analgésicos alternativos y, en algunos casos, sometiéndose a tratamientos de desensibilización a la aspirina bajo supervisión médica.

Figura 5. Clasificación del asma según endotipos y fenotipos

Fuente: propia

2. ENDOTIPOS DE ASMA

Los endotipos describen los mecanismos o vías biológicas subyacentes que conducen a las características observables del asma. La identificación de endotipos es crucial para desarrollar terapias dirigidas porque se centra en la causa más que en los síntomas. Los endotipos están determinados por una

combinación de análisis genético, molecular y celular. De acuerdo con la GEMA 5.4 los endotipos principales de asma son⁵⁴:

2.1 Asma alérgica (T2)

Representa entre el 40% y el 50% de los casos de asma severa y se fundamenta en una predisposición atópica, dirigida por la activación de células T colaboradoras tipo 2 (Th2), la generación de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13, y la transición de isotipo en los linfocitos B hacia la síntesis de IgE. Una forma particularmente severa de esta condición es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Se caracteriza por un perfil de inflamación en el esputo predominantemente eosinofílico o combinado (eosinofilia y neutrofilia). La periostina, una proteína de la matriz extracelular inducida por IL-13, detectable en sangre y secreciones bronquiales, junto con la fracción de óxido nítrico exhalado, sirven como biomarcadores eficaces de la variante T2 "elevada". El diagnóstico se basa en la identificación de sensibilización a alérgenos específicos y la activación de síntomas tras la exposición a estos.

2.2 Asma eosinofílica (T2)

Representa poco más del 25% de los casos de asma severa y se distingue por la acumulación de eosinófilos en las biopsias bronquiales y el esputo, incluso tras la administración de altas dosis de glucocorticoides. Este fenotipo puede asociarse con rinosinusitis crónica y formación de pólipos nasales. Dentro de este grupo, algunos pacientes pueden desarrollar exacerbación de síntomas respiratorios inducidos por aspirina. Aunque la incidencia de atopia en estos pacientes es más baja, los niveles de IgE y FENO (fracción de óxido nítrico exhalado) pueden encontrarse elevados. La patología de esta variante implica anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico y una producción incrementada de IL-5, lo que podría justificar la presencia de inflamación eosinofílica sin la activación del mecanismo alérgico T2 tradicional.

2.3 Asma No T2

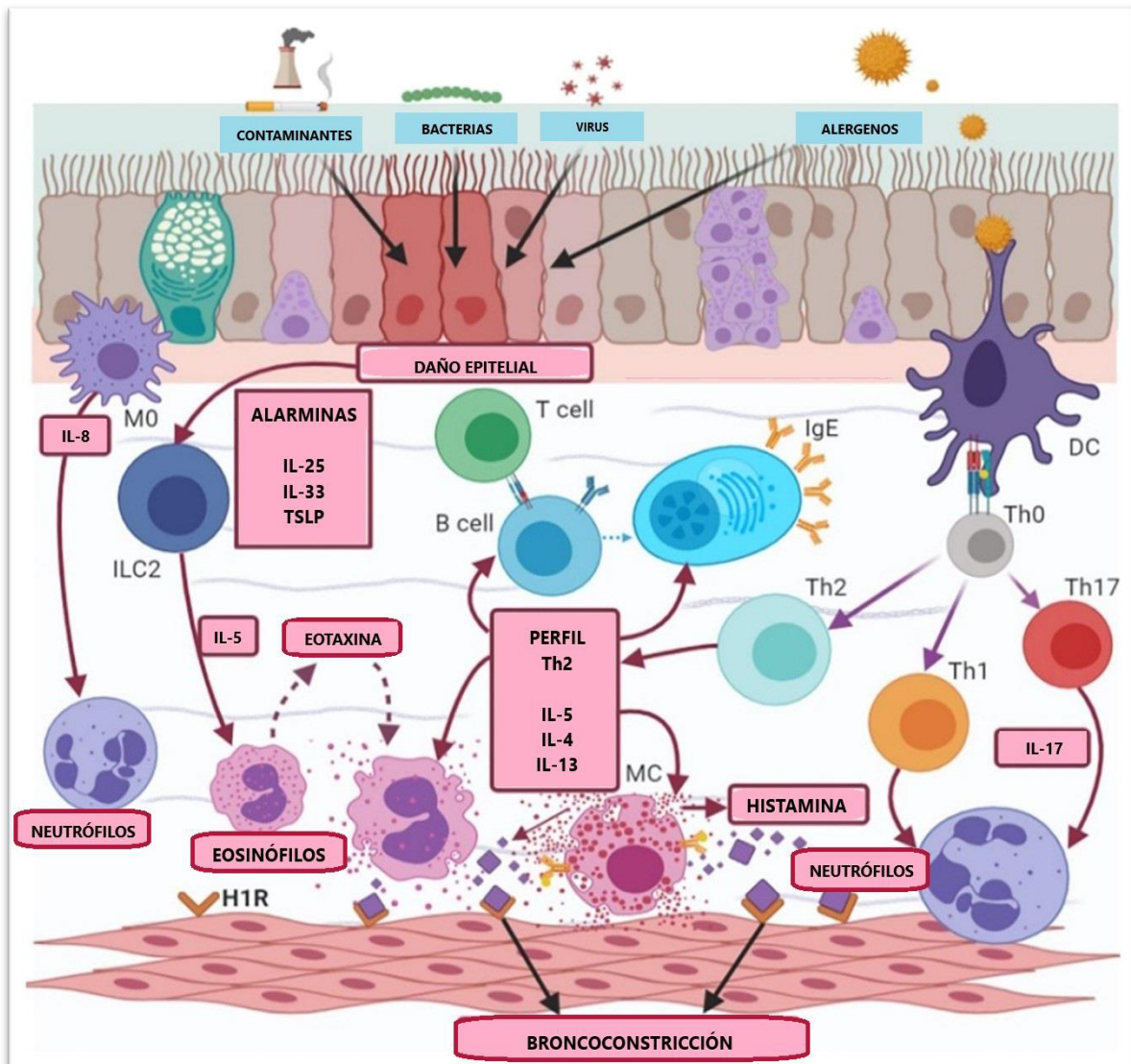
Este fenotipo de asma se caracteriza por la ausencia de eosinofilia tanto en la sangre periférica como en el esputo. Comúnmente presenta un perfil paucigranulocítico o neutrofilico, con una mínima eosinofilia local, niveles reducidos de FENO y una limitada respuesta a los glucocorticoides. A menudo,

se asocia con una limitación crónica del flujo aéreo y un significativo atrapamiento de aire, y no es raro encontrar historial de tabaquismo en estos pacientes. Es importante considerar que los glucocorticoides orales (GCO) pueden suprimir los biomarcadores de inflamación del fenotipo T2, como los eosinófilos en sangre y esputo, así como el FENO. Según GEMA 5.3, se recomienda repetir la medición de eosinófilos en sangre y FENO hasta tres veces (por ejemplo, cuando el asma se agrava o antes de iniciar tratamiento con GCO) antes de concluir definitivamente que el asma no corresponde al fenotipo T2.

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

La inflamación en el asma es desencadenada por diversos factores, como contaminantes, bacterias, virus y alérgenos, los cuales dañan el epitelio de las vías respiratorias y activan una compleja cascada de eventos inmunológicos. Este daño epitelial provoca la liberación de alarminas, como IL-25, IL-33 y TSLP, que alertan al sistema inmunológico y activan distintos tipos de células inmunitarias, desencadenando diferentes respuestas inflamatorias⁵⁵.

El mecanismo más común en el asma es la respuesta **Th2 eosinofílica**, en la que las células Th2 liberan citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas promueven la activación de eosinófilos y la producción de IgE, fundamental en la respuesta alérgica. Los eosinófilos activados liberan sustancias inflamatorias que dañan el tejido, mientras que los mastocitos liberan histamina, contribuyendo a la broncoconstricción y a los síntomas de alergia. En pacientes con asma grave, puede predominar la **respuesta Th1 y Th17 neutrofílica**, en la cual se liberan IL-8 e IL-17, generando una inflamación más agresiva, que resulta más resistente a los tratamientos convencionales y agrava los síntomas asmáticos^{56,57}.

Figura 6. Fisiopatología del asma

Fuente: Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L, Ramírez-Jiménez F, Terán LM. Neuroimmune Pathophysiology in Asthma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9.

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE ENDOTIPOS DEL ASMA

La capacidad de distinguir entre los diferentes tipos de asma es fundamental para que los profesionales médicos implementen un manejo terapéutico específicamente adaptado a cada paciente, lo cual es crucial para minimizar los efectos adversos y maximizar los beneficios terapéuticos. Una identificación precisa del tipo específico de asma de un paciente puede llevar a una notable

reducción en las exacerbaciones de la enfermedad, una mejora significativa en la calidad de vida del paciente, y una disminución en la dependencia de corticosteroides orales, que están asociados con efectos secundarios negativos en tratamientos prolongados, como el aumento del riesgo de osteoporosis, diabetes y complicaciones cardiovasculares.

Adicionalmente, una comprensión profunda de la naturaleza subyacente del asma, reflejada en las diferencias entre sus fenotipos presentadas en **la tabla 4**, es esencial para la selección de la estrategia terapéutica más adecuada⁵⁸. La **tabla 4.1**, por otro lado, ilustra la importancia de los biomarcadores clínicos y bioquímicos en el diagnóstico y manejo del asma⁵⁹

Tabla 4. Principales diferencias en la fenotipificación del asma.

ENDOTIPOS	T2 (Eosinófilos)	NO TH2 (neutrófilos y metabolitos)
FENOTIPOS	Asma alérgica de aparición temprana	Asma con obesidad
	Asma eosinofílica de inicio en la edad adulta (inicio tardío)	Asma asociada al tabaquismo
	Asma inducida por el ejercicio	Asma no eosinofílica de inicio tardío
	Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina	asma neutrofílica no eosinófila o paucigranulocítica
	Asma perimenstrual	Asma resistente a los esteroides
	Asma estacional	Granulocito mixto Asma con limitación persistente del flujo de aire
DIFERENCIAS		
1. Inflamación y Células Involucradas	Se caracteriza por una inflamación eosinofílica mediada por células Th2, con elevadas concentraciones de eosinófilos en las vías respiratorias y producción de citocinas como IL-4, IL-5, e IL-13. Esta inflamación es típicamente asociada con alergias.	Presenta inflamación neutrofílica o paucigranulocítica, con niveles normales o bajos de eosinófilos y neutrófilos en las vías respiratorias. La inflamación puede ser impulsada por factores no alérgicos como

		infecciones, obesidad y exposición al humo del tabaco.
2. Respuesta corticoides	Generalmente muestra una buena respuesta a los corticosteroides, tanto inhalados como sistémicos, debido a la naturaleza alérgica de la inflamación.	Tiende a tener una respuesta pobre o limitada a los corticosteroides, lo que requiere enfoques terapéuticos alternativos para su manejo.
3. Factores Desencadenantes y Asociaciones	Frecuentemente asociada con sensibilización a alérgenos ambientales como polen, ácaros del polvo, y caspa de mascotas. También puede estar relacionada con condiciones atópicas como la dermatitis atópica y la rinitis alérgica.	Más comúnmente asociada con factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, y la exposición a contaminantes o infecciones respiratorias crónicas.
4. Edad de Inicio y Curso Clínico	A menudo comienza en la infancia o la adolescencia y está estrechamente vinculada con antecedentes familiares de atopia	Puede desarrollarse a cualquier edad, incluyendo la adultez, y su curso clínico está menos relacionado con antecedentes atópicos y más con factores ambientales y de estilo de vida.

Fuente: Perez de Llano L, Dacal Rivas D, Blanco Cid N, et al. Phenotype-guided asthma therapy: an alternative approach to guidelines. *Journal of Asthma and Allergy* 2021: 207-217.

Tabla 4.1. Potenciales biomarcadores clínicos y bioquímicos para los endotipos eosinofílico, neutrofílico del asma bronquial

	ASMA T2	ASMA NO T2
FENO	++	+/-
Hiperreactividad de vías aéreas	++	+/-
Cambios específicos de endotipo en biomarcadores bioquímicos	↑ IgE sérica (en atopia)	↑ PCR sérica e IL-6
	Hemograma (eosinófilos elevados), ↑ biomarcadores sobrenadantes en esputo: ECP, EDN, EPO, eotaxina-2, IL-5, IL-13, GM-CSF, osteopontina, angiopoyetina-I, Grx1 ↑ MMP-9	Hemograma (no elevación de los eosinófilos), ↑ Recuentos de células de esputo y biomarcadores sobrenadantes: IL-8, IL-17, MPO, NE, TNF α , CXCR1, and CXCR2 ↑ gal-3BP e IL-1 β ↓ esputo gal-3 ↓ gal-3/gal-3BP e IL-1Ra/IL-1 β

CXCR: Expresión de Receptores de Quimiocinas. ECP: proteína catiónica de eosinófilos. EDN: neurotoxina derivada de eosinófilos, EPO: peroxidasa de eosinófilos, FeNO: óxido nítrico exhalado fraccionado. gal-3: galectina-3. gal-3BP: proteína de unión a galectina-3. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Grx1: glutaredoxina 1. IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina, IL-1 Ra: antagonista del receptor de interleucina-1. MMP: metaloproteínasa de matriz. MPO: mieloperoxidasa. NE: elastasa de neutrófilos. TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

++: aumento alto, +: aumento moderado, +/-: valores bajos, ↑: aumento, ↓: disminución.

Fuente: Mokra D, Barosova R and Mokry J. Sex-Based Differences in Bronchial Asthma: What Are the Mechanisms behind Them? *Applied Sciences* 2023; 13: 2694.

Tabla 5. PICO 3: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuáles son los endotipos y fenotipos del asma en el adulto?	
<p>Importancia del reconocimiento de los fenotipos y endotipos en asma:</p> <p>El asma, una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias que presenta una amplia gama de presentaciones clínicas y variabilidad en la respuesta al tratamiento. De ahí la importancia de la identificación de los distintos fenotipos y endotipos de asma, para mejorar la comprensión y manejo de la enfermedad.</p>	R1
<p>Fenotipos en asma:</p> <p>La identificación de fenotipos es fundamental para comprender la heterogeneidad del asma, reconociendo que no se trata de una única enfermedad, sino de un conjunto de condiciones con variaciones significativas en su presentación y evolución. Esta clasificación fenotípica facilita la implementación de un enfoque de medicina de precisión en el manejo del asma optimizando la selección de terapias específicas que se alinean mejor con las características individuales de cada paciente.</p>	R2
<p>Endotipos en asma:</p> <p>Los endotipos describen los mecanismos o vías biológicas subyacentes que conducen a las características observables del asma. La identificación y diferenciación de los endotipos es crucial para desarrollar terapias dirigidas porque se centra en la causa más que en los síntomas. Los endotipos están determinados por una combinación de análisis genético, molecular y celular.</p>	R3

4. ¿Cuáles son las estrategias diagnósticas a seguir en los pacientes adultos con sospecha de asma?

ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ASMA

En la GPC para el manejo del asma en Perú, se han definido estrategias diagnósticas esenciales destinadas a adultos con sospecha de esta condición, buscando garantizar un diagnóstico preciso y oportuno que conduzca a un tratamiento efectivo y personalizado de la enfermedad. El GEG ha integrado marcos conceptuales avanzados y algoritmos diagnósticos, respaldados por niveles de evidencia, inspirándose en las recomendaciones internacionales más actualizadas y reconocidas, tales como GEMA 5.4, la British Thoracic Society (BTS), las directrices de la Global Initiative for Asthma (GINA 2024) y la Japanese Guidelines for Adult Asthma (JGL 2021)^{15,54,60,61}.

Sospechar el diagnóstico de asma

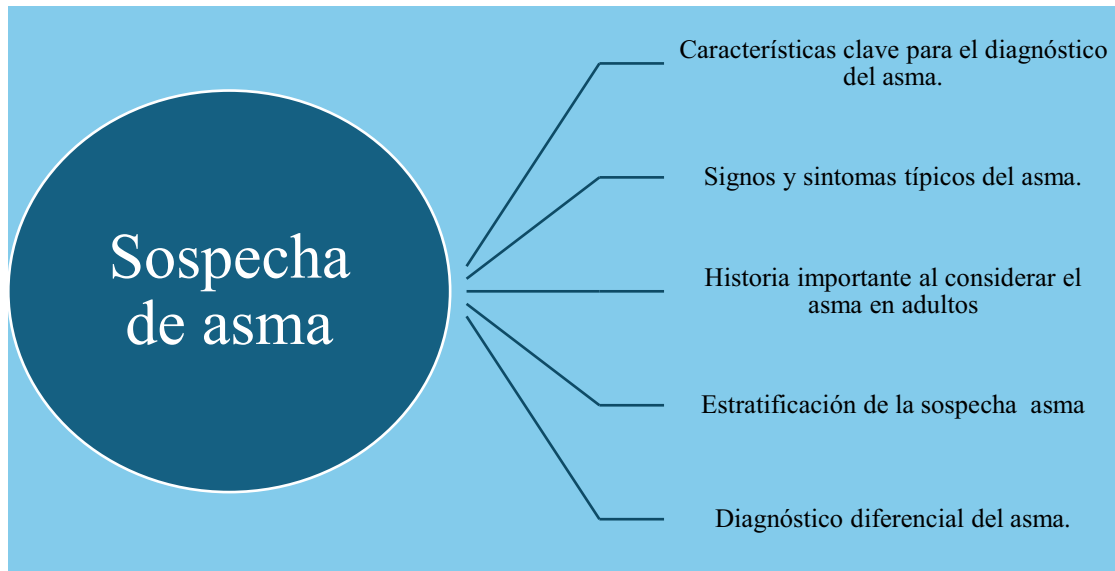
En Perú, el abordaje de la sospecha de asma debe iniciar con la detección de síntomas y signos clínicos sugestivos, entre los que destacan las sibilancias, disnea, tos y opresión torácica, que son variables en su presentación y se intensifican durante la noche o en respuesta a diversos desencadenantes como infecciones virales, alérgenos y emociones⁶².

La evaluación detallada de la historia clínica del paciente es fundamental, abarcando el inicio de los síntomas, la presencia de rinosinusitis, rinitis, dermatitis, y antecedentes familiares de atopia, aspectos que incrementan la probabilidad de un diagnóstico de asma. Dado que estos síntomas no son exclusivos del asma, la confirmación diagnóstica requiere de pruebas objetivas, principalmente pruebas de función pulmonar, para documentar la limitación del flujo aéreo y el proceso inflamatorio subyacente⁶³.

La sospecha clínica del asma debe basarse en síntomas clave, particularmente si varían en el tiempo e intensidad, sin embargo, son heterogéneos entre pacientes y la influencia de factores ambientales complican el establecimiento de criterios diagnósticos únicamente clínicos, incluso puede conllevar a

parámetros subjetivos. Por ello, la historia clínica detallada y la observación de la respuesta a tratamientos iniciales son cruciales para guiar la sospecha de asma. también es importante resaltar que la sospecha de asma puede sugerir otros diagnósticos diferenciales

Figura 7. Puntos clave para la sospecha de asma.



Fuente: Niimi A, Fukunaga K, Taniguchi M, et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergology International* 2023; 72: 207-226.

La sospecha clínica de asma se basa en la observación de síntomas clave, particularmente si varían en tiempo e intensidad y se exacerban ante factores irritantes o alérgenos. Sin embargo, la heterogeneidad de la presentación clínica del asma y la influencia de factores ambientales complican el establecimiento de criterios diagnósticos únicamente clínicos, llevando a que la evaluación del cuadro clínico a menudo repose en parámetros subjetivos. Por ello, la historia clínica detallada y la observación de la respuesta a tratamientos iniciales son cruciales para guiar la sospecha de asma. Aunque la exploración física normal no descarta el asma, factores como tos crónica productiva sin sibilancias ni disnea, o la falta de respuesta a tratamientos antiasmáticos, pueden sugerir diagnósticos diferenciales⁶⁴.

En la **figura 7**, se detallan los siguientes puntos que se deben considerar para la sospecha de asma.

A) Características clave para el diagnóstico de asma

Para un diagnóstico eficaz y temprano del asma, es imperativo que los médicos estén bien versados en las características distintivas de esta condición. Este conocimiento profundo no solo enriquece su comprensión clínica, sino que también les habilita para identificar posibles casos de asma basándose en la evaluación clínica inicial, minimizando la dependencia inmediata en pruebas funcionales respiratorias. Siguiendo las recomendaciones establecidas por las Guías Japonesas para el Asma en Adultos, estos elementos fundamentales incluyen:

1. Recurrencia de disnea paroxística, sibilancias, opresión en el pecho y tos, que pueden empeorar durante la noche.	<ul style="list-style-type: none"> • Los ítems 1, 2, 3 y 6 son fundamentales para el diagnóstico del asma. • El ítem 4, si es eosinofílico, es indicativo de asma. • El ítem 5 apoya el diagnóstico de asma.
2. Limitación del flujo de aire variable y reversible	
3. Hiperreactividad de las vías respiratorias	
4. Inflamación de las vías respiratorias	
5. Atopia	
6. Diagnóstico diferencial	

B) Síntomas y signos típicos del asma

El valor predictivo de los síntomas o signos aislados es pobre. En los adultos, los síntomas aislados de tos, sibilancias y dificultad para respirar no son sensibles ni específicos del asma. Preguntar sobre la naturaleza episódica de los síntomas (por ejemplo, ataques agudos) en comparación con los síntomas actuales puede mejorar el valor predictivo. Es importante distinguir las sibilancias (un sonido musical continuo y agudo que proviene del pecho) de otros ruidos respiratorios, como el estridor o la respiración entrecortada. Las sibilancias escuchadas por un profesional sanitario en la auscultación son un signo importante que aumenta la probabilidad de asma

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 atopia, que aumentan la probabilidad de

diagnóstico de asma. De acuerdo con GEMA 5.4, la **tabla 6**. recoge las preguntas clave para la identificación de pacientes con sospecha de asma:

Tabla 6. Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma

Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma			
Original	Perú	Original	Perú
– ¿Ha tenido alguna vez “pitos” en el pecho?	¿Siente que le ha silbado el pecho?	– ¿Ha padecido resfriados que le duren más de 10 días o le “bajan al pecho”?	
– ¿Ha tenido tos, sobre todo por las noches?	¿Suele toser, especialmente durante la noche?	– ¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian o que le bajan estos síntomas?	¿Ha usado algún inhalador o medicamento en aerosol para aliviar estos síntomas?
– ¿Ha tenido tos, “pitos”, dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?	¿Ha experimentado tos, sonidos silbantes al respirar o dificultad para respirar en ciertas temporadas del año, o cuando está cerca de animales, plantas, humo de tabaco o en su lugar de trabajo?	– ¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?	¿Es alérgico(a) a algo? ¿Alguien en su familia sufre de asma o alergias?
– ¿Ha tenido tos, “pitos”, dificultad al respirar después de hacer ejercicios moderados o intensos?	¿Le da tos, escucha silbidos en su pecho o le cuesta respirar después de hacer ejercicio, ya sea suave o intenso?		

Adaptadas de GEMA 5.4 para el contexto del Perú

En la **tabla 7**, también se proporciona la evidencia disponible de la BTS (2019) sobre los rangos de valores en la evaluación clínica de los pacientes adultos con asma. La presentación aislada de síntomas como tos, sibilancias y dificultad respiratoria no constituyen indicadores fiables ni exclusivos de asma, debido a su limitada sensibilidad y especificidad. No obstante, la aparición de estos síntomas de forma episódica, particularmente después de realizar ejercicio, puede incrementar considerablemente su valor predictivo, superando a menudo el 80%.

Tabla 7. Evaluación clínica de los signos y síntomas de asma en adultos

	Descripción	Parámetros	Rango de valores predictivos* (Tenga en cuenta que un solo valor indica datos de un solo estudio)			
			Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
SIGNOS	Los síntomas más comunes evaluados fueron tos y sibilancias y, en adultos, dificultad para respirar.	Tos en adultos	16–66%	26–64%	8–44%	18–92%
		Sibilancias en adultos	9–76%	34–87%	10–81%	28–94%
		Disnea en adultos	11–73%	38–71%	41–59%	26–70%
SINTOMAS	Variabilidad de los síntomas	Síntomas episódicos en adultos	9–40%	36–91%	14–86%	18–93%
		Síntomas diurnos en adultos	30–56%	36–83%	48–76%	18–67%
		Síntomas después del ejercicio en adultos.	5–40%	32–93%	5–81%	58–84%
	Combinaciones de síntomas (normalmente tos, sibilancias, opresión en el pecho, disnea, síntomas de ejercicio)	Puntuaciones de síntomas en adultos	60%	66%	-	-

Adoptado: British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. 2019. Jun. 2024

C) Historia importante al considerar el asma en adultos

La elaboración de una historia clínica exhaustiva es un pilar fundamental en el proceso diagnóstico del asma, requiriendo una atención meticulosa a diversos antecedentes que pueden influir en la sospecha y manejo de esta condición.

Entre estos, los aspectos específicos del asma merecen una consideración especial, incluyendo:

- 1). El inicio de los síntomas, las interacciones previas con profesionales de la salud, el uso de medicaciones específicas y la respuesta a tratamientos anteriores. Estos datos pueden ofrecer pistas cruciales sobre la severidad y el control de la enfermedad.
- 2). Antecedentes médicos personales que puedan estar relacionados, tales como la presencia de rinitis alérgica, alergias a medicamentos o alimentos, y cualquier historia o intervención quirúrgica por rinosinusitis crónica. Estos elementos pueden no solo aportar a la comprensión de la etiología del asma sino también influir en su tratamiento.
- 3). Estilo de vida: incluyendo hábitos de fumar (tanto activo como pasivo), la medicación habitual (considerando también el consumo de alimentos que promuevan la salud), el entorno de vida y la tenencia de mascotas, son factores de riesgo o desencadenantes potenciales que deben ser evaluados detalladamente. Estos aspectos pueden afectar directamente la frecuencia y gravedad de los episodios asmáticos.
- 4) La ocupación del paciente y las condiciones de su entorno laboral también son cruciales, especialmente si existen vínculos evidentes entre el trabajo y la aparición o exacerbación de los síntomas asmáticos. La exposición a irritantes ocupacionales o alérgenos específicos del lugar de trabajo puede ser un factor determinante en el desarrollo o agravamiento del asma.
- 5) Los antecedentes familiares de atopia, asma u otras enfermedades alérgicas proporcionan un contexto valioso sobre la predisposición genética del paciente hacia el asma. La presencia de estas condiciones en familiares cercanos puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar asma, subrayando la importancia de una evaluación genética y ambiental completa.

D) Estratificación de la sospecha asma

La estratificación de la sospecha de asma en categorías de alta, intermedia y baja, siguiendo las directrices y recomendaciones de GINA y la Sociedad Torácica Británica (BTS), permite una aproximación diagnóstica (**tabla 8**). Esta clasificación se basa en la evaluación detallada de síntomas, historial clínico, y

resultados de pruebas funcionales respiratorias. Los pacientes con una sospecha alta presentan síntomas clásicos y evidencia objetiva de variabilidad en el flujo aéreo, mientras que aquellos en la categoría intermedia requieren de evaluaciones adicionales para confirmar el diagnóstico. La sospecha baja se considera cuando los síntomas son atípicos y las pruebas iniciales no indican asma.

Tabla 8. Valoración clínica para la sospecha de asma en adultos

	ALTA SOSPECHA	SOSPECHA INTERMEDIA	BAJA SOSPECHA
GINA 2024	Síntomas respiratorios de sibilancias, dificultad para respirar, tos y/o opresión en el pecho. Los pacientes (especialmente los adultos) experimentan más de uno de estos tipos de síntomas.	X	Tos aislada sin otros síntomas respiratorios
	Los síntomas suelen empeorar por la noche o temprano en la mañana.		Producción crónica de esputo.
			Dificultad para respirar asociada con mareos, aturdimiento u hormigueo periférico (parestesia)
			Dolor en el pecho
Los síntomas varían con el tiempo y en intensidad.		Disnea inducida por el ejercicio con inspiración ruidosa.	
Los síntomas son desencadenados por infecciones virales (resfriados), ejercicio, exposición a alérgenos, cambios de clima, risa o irritantes como los gases de escape de los automóviles, el humo u olores fuertes.			
BTS 2021	Los adultos y niños con una evaluación clínica típica que incluye episodios recurrentes de síntomas (ataques), sibilancias escuchadas por un profesional de la salud	Los adultos y niños que presentan algunas, pero no todas, las	Síntomas que sugieren un diagnóstico alternativo

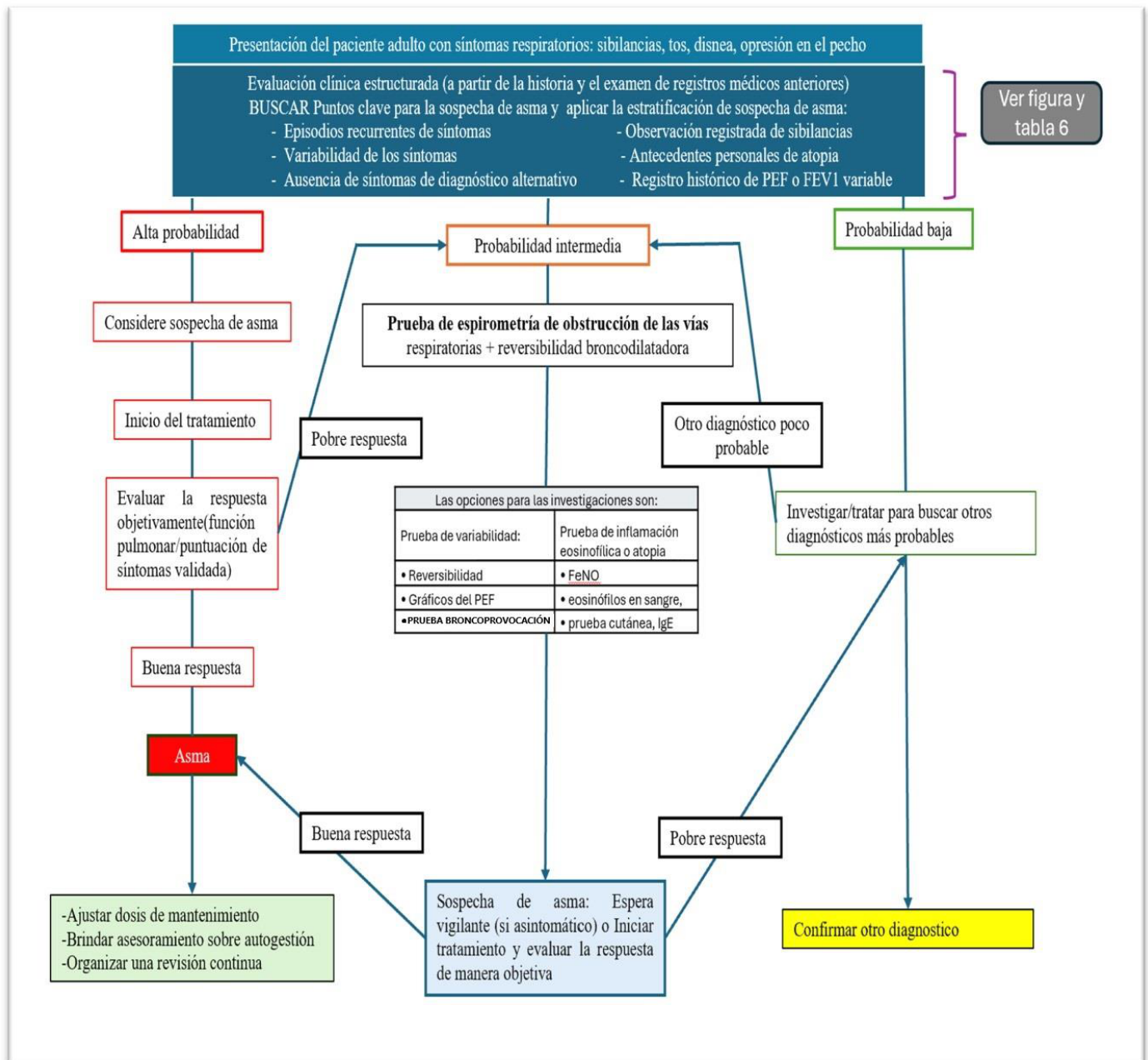
Más de uno de los síntomas de sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos ocurren en episodios con períodos sin síntomas (o mínimos) entre episodios.	características típicas del asma en una evaluación clínica estructurada	Tos productiva crónica en ausencia de sibilancias o dificultad para respirar
Síntomas que empeoran por la noche o temprano en la mañana.	inicial o que no responden bien al inicio	No hay sibilancias cuando hay síntomas
Antecedentes de obstrucción variable del flujo de aire y antecedentes positivos de atopia y sin ninguna característica que sugiera un diagnóstico alternativo	monitorizado del tratamiento tienen una	
La espirometría obstructiva y una prueba broncodilatadora positiva proporcionan evidencia objetiva de obstrucción variable del flujo de aire y aumentan aún más la probabilidad. La espirometría tiene una tasa de falsos negativos de al menos el 50%, una espirometría normal no descarta el asma.	probabilidad intermedia de padecer asma.	
Ausencia de síntomas, signos o antecedentes clínicos que sugieran diagnósticos alternativos (incluidos, entre otros, EPOC, respiración disfuncional, obesidad)		

Adoptadas de: 1. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. Jun. 2024 2019; 2. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;

E) Diagnóstico diferencial del asma (ver pregunta 6)

Basado en las recomendaciones de la Guía de Asma de la British Thoracic Society (BTS)⁶⁰, se muestra en la **figura 8**. Un algoritmo diagnóstico que constituye una herramienta fundamental para los profesionales de la salud, proporcionando un enfoque paso a paso que integra los últimos avances y prácticas basadas en la evidencia en el diagnóstico del asma^{65,66}.

Figura 8 Algoritmo diagnóstico en paciente con sospecha de asma



Adoptado de: British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. Jun. 2024 2019.

Referencia desde el primer nivel de atención al especialista en el paciente adulto con sospecha de asma

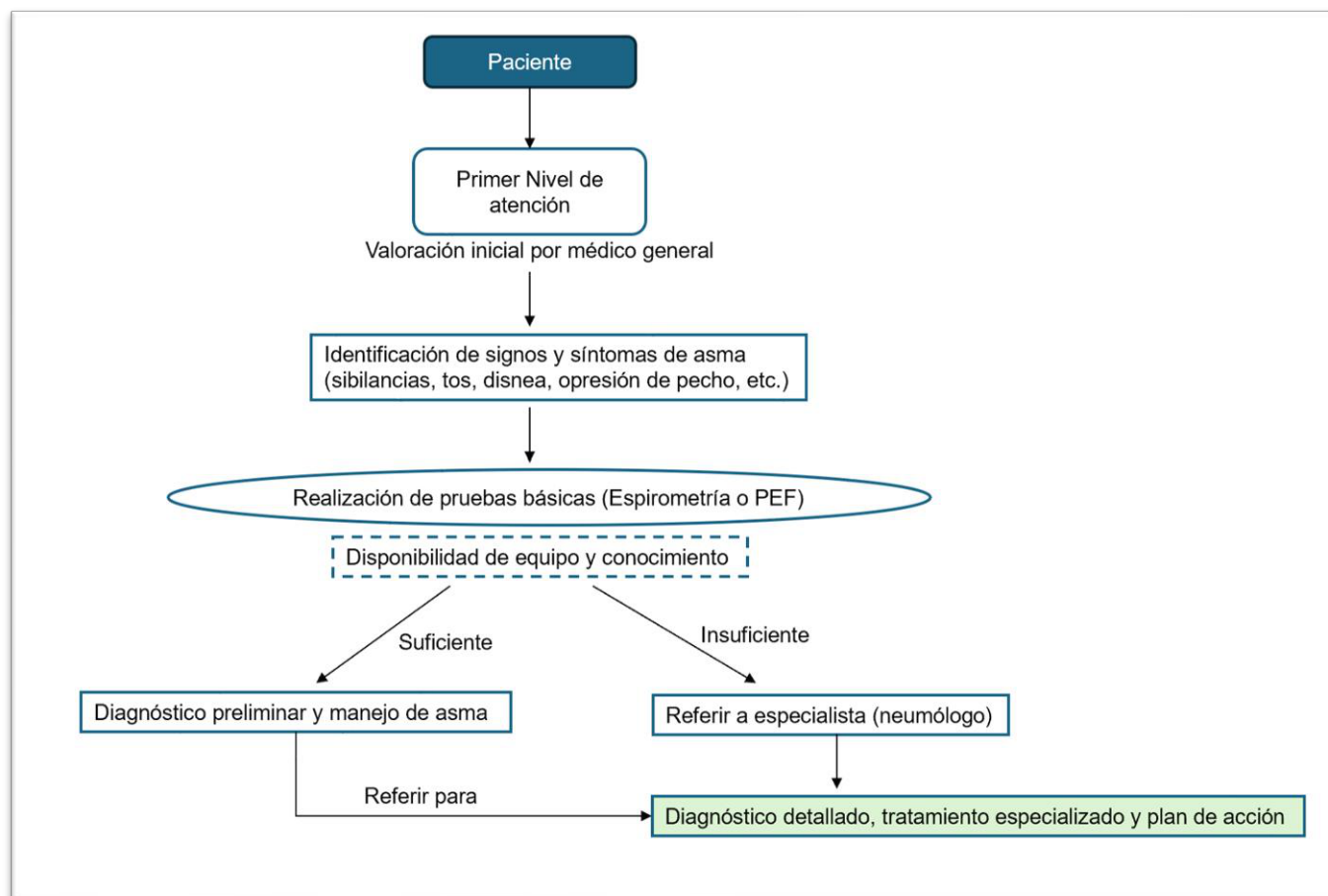
El primer nivel de atención juega un papel fundamental en la cadena de cuidado para pacientes con sospecha de asma, actuando como el punto inicial de contacto y evaluación⁶⁷. En este nivel, médicos generales o de atención primaria llevan a cabo una valoración inicial crítica, que incluye una detallada recolección

de historiales médicos y síntomas presentados por el paciente, como dificultades respiratorias, sibilancias, tos persistente y sensación de opresión torácica.

Es en esta etapa donde se debería realizar pruebas básicas, como la espirometría, para medir la capacidad pulmonar y el flujo de aire, proporcionando indicaciones preliminares de obstrucción de las vías respiratorias⁶⁸. Sin embargo, en el primer nivel de atención, se enfrentan desafíos significativos relacionados con la disponibilidad de espirómetros, así como con el nivel de conocimiento y experiencia en su uso e interpretación de los resultados, que podría no ser óptimo^{69,70}. Estas limitaciones pueden afectar la capacidad para realizar diagnósticos tempranos y precisos. Para afrontar ello, el uso del flujo espiratorio pico (PEF, por sus siglas en inglés) emerge como una alternativa valiosa. El medidor de PEF es un instrumento portátil, económico y de fácil manejo que permite la medición rápida del flujo aéreo máximo que un individuo puede generar durante una exhalación forzada. Aunque no proporciona una evaluación tan completa como la espirometría, el PEF puede ser especialmente útil para monitorizar la variabilidad y cambios en la función pulmonar de los pacientes asmáticos en la atención primaria.

Este nivel de atención es crucial no solo para identificar posibles casos de asma sino también para determinar la necesidad de una referencia oportuna al neumólogo para un diagnóstico más preciso y tratamiento especializado, garantizando así una gestión eficaz de la enfermedad desde sus etapas iniciales (**Figura 9**).

Figura 9. Flujo de atención desde el primer nivel de atención



Fuente: propia

Tabla 9. PICO 04: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuáles son las estrategias diagnósticas a seguir en los pacientes adultos con sospecha de asma?	
<p>Se recomienda adoptar un enfoque integral que combine la evaluación detallada de la historia clínica con pruebas funcionales respiratorias. Este enfoque debe incluir la identificación de síntomas característicos del asma, como sibilancias recurrentes, disnea, tos y opresión torácica, especialmente aquellos que presentan variabilidad temporal y nocturna. La realización de espirometrías antes y después de la administración de broncodilatadores, junto con la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) para pacientes con sospecha de inflamación eosinofílica, es esencial para confirmar</p>	

<p>el diagnóstico. Asimismo, se debe prestar atención a la identificación de posibles desencadenantes y comorbilidades asociadas para un manejo integral del paciente.</p>	
<p>Evaluación Integral y Estratificación del Riesgo en Pacientes con Sospecha de Asma:</p> <p>Se recomienda implementar un protocolo de evaluación integral que incluya una historia clínica detallada y un examen físico exhaustivo en todos los pacientes con sospecha inicial de asma. Utilice el algoritmo propuesto (figura 7) para estratificar a los pacientes en categorías de alta, media o baja probabilidad de asma. En los pacientes con alta probabilidad de asma, es seguro y recomendable iniciar el tratamiento inmediato, lo que favorece la detección temprana y el manejo adecuado del asma, mejorando así los resultados clínicos.</p>	<p>R1</p>
<p>Capacitación Continua del Personal Médico:</p> <p>Promover programas de formación y actualización continua para el personal médico en las últimas directrices y avances en el diagnóstico y manejo del asma. La capacitación debe enfocarse en la interpretación de pruebas diagnósticas y el reconocimiento de las particularidades del asma en el contexto peruano.</p>	<p>R2</p>
<p>Referencia al Médico Neumólogo</p> <p>Es una buena práctica que el médico de primer nivel inicie tratamientos básicos para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. La referencia a un especialista en neumología debe considerarse en casos de síntomas complejos, sospecha de asma no controlada o severa, o cuando se requiera una evaluación más detallada para confirmar el diagnóstico. Este enfoque escalonado garantiza que los pacientes con sospecha de asma reciban la atención especializada adecuada, optimizando tanto los resultados de salud como la eficiencia del sistema de atención médica.</p>	<p>BPC</p>

5. En personas adultas con sospecha clínica de asma ¿Qué pruebas funcionales respiratorias confirmaría el diagnóstico?

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR PARA CONFIRMAR LA SOSPECHA DE ASMA EN ADULTO.

Para establecer un conjunto de recomendaciones y marcos conceptuales rigurosos sobre las pruebas de función pulmonar específicamente diseñadas para confirmar la sospecha de asma en la población adulta de Perú, el GEG tomó la decisión estratégica de fundamentar su trabajo en las GPC más actualizadas a nivel internacional. Entre estas, se seleccionaron la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4), la Global Initiative for Asthma (GINA 2024), y las directrices del National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido (NICE 2021) y del British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network^{15,54,60,71}. La adopción de estas fuentes internacionales permite al GEG sintetizar una serie de recomendaciones que no solo se alinean con las mejores prácticas globales, sino que también se adaptan a las realidades y necesidades específicas del contexto peruano, asegurando así un correcto enfoque diagnóstico.

¿Por qué es importante confirmar el diagnóstico de asma en el adulto?

Confirmar el diagnóstico de asma es crucial, tal como lo destaca GINA 2024, para prevenir la aplicación de tratamientos que no solo resultan innecesarios y potencialmente nocivos, sino que también pueden enmascarar patologías subyacentes de importancia crítica¹⁵. La probabilidad de confirmar el diagnóstico de asma disminuye significativamente en aquellos pacientes que no se sometieron inicialmente a pruebas de función pulmonar, lo que evidencia la importancia de estas evaluaciones para un diagnóstico preciso de la enfermedad^{72,73}. Sorprendentemente, el 2% de estos pacientes presentaban condiciones cardiorrespiratorias graves que habían sido incorrectamente diagnosticadas como asma⁷⁴.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.

Las pruebas de función pulmonar comprenden una serie de evaluaciones no invasivas esenciales para analizar la capacidad y eficiencia de los pulmones y las vías respiratorias. Estos procedimientos detallados permiten medir con precisión variables críticas como el volumen total de aire que los pulmones pueden albergar, la velocidad de inhalación y exhalación del aire, y la eficacia con la que los pulmones realizan el intercambio gaseoso (oxígeno y dióxido de carbono) con la sangre⁷⁵. La importancia de estas pruebas radica en su capacidad para ofrecer información valiosa sobre la función pulmonar, facilitando el diagnóstico preciso, el seguimiento efectivo y la elección adecuada de tratamientos para una amplia gama de patologías respiratorias⁷⁶. Entre estas, se incluyen condiciones tan diversas como el asma, caracterizada por la inflamación y estrechamiento de las vías respiratorias⁷⁷.

El diagnóstico de asma se confirma en pacientes con síntomas compatibles cuando las pruebas de función pulmonar, en especial la espirometría, demuestran de manera objetiva una alteración funcional coherente con las características de esta enfermedad⁷⁸.

Las características funcionales distintivas del asma incluyen la obstrucción del flujo aéreo, definida por una disminución en la capacidad de los pulmones para permitir un flujo de aire eficiente; la reversibilidad, que se refiere a la capacidad de esta obstrucción para mejorar o resolverse con tratamiento o de manera espontánea; la variabilidad, destacando los cambios significativos en la función pulmonar que pueden ocurrir en cortos periodos de tiempo; y la hiperrespuesta bronquial, que implica una sensibilidad excesiva de las vías respiratorias ante diversos estímulos⁷⁹.

ESPIROMETRIA.

La espirometría es una prueba diagnóstica no invasiva que mide la capacidad y el rendimiento de los pulmones durante la inhalación y exhalación de aire.

Este examen mide el volumen de aire que un individuo puede exhalar en el primer segundo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo, VEF1), la cantidad total de aire expulsado después de una inhalación máxima (capacidad vital forzada, CVF) y el cociente VEF1/CVF, que representa el porcentaje de aire que una persona puede exhalar forzosamente en el primer segundo de la maniobra de capacidad vital.

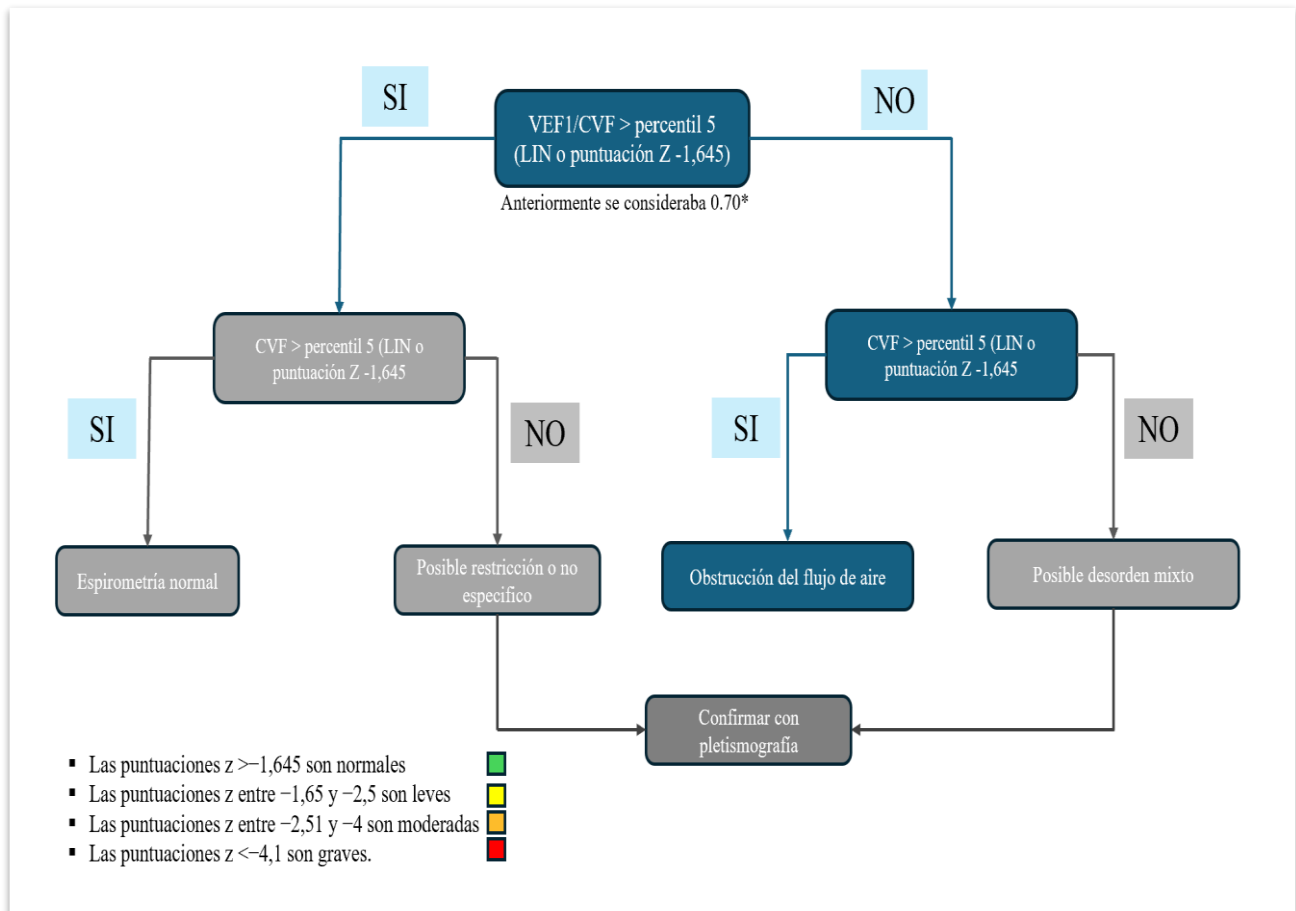
Los valores de referencia deben ajustarse según la edad, peso, talla y la etnia o raza de cada paciente⁸⁰.

Para definir un patrón obstructivo, según la última actualización de la ATS/ERS de 2022, se requiere un valor de VEF1/CVF por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) o del percentil 5 (puntuación Z -1,645), junto con una CVF mayor al percentil 5⁷⁷.

Anteriormente, se consideraba de forma arbitraria un valor de la relación VEF1/CVF < 0,70, lo cual ya NO se recomienda, porque puede sobreestimarse en personas de edad avanzada.

Un VEF1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones. Sin embargo, también se debe considerar que muchos pacientes con asma pueden presentar una espirometría con valores dentro del rango de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) debido a atrapamiento aéreo (definido por VEF1/CVF > percentil 5 y CVF < percentil 5), el cual puede confirmarse mediante Pletismografía (**Figura 10**).

Figura 10. Algoritmo para interpretación de espirometría enfocado al paciente con asma.



Fuente: Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1)

Prueba de broncodilatación

La prueba de broncodilatación es un procedimiento espirométrico esencial en el diagnóstico del asma, que evalúa la reversibilidad o también llamada “capacidad de respuesta” de la obstrucción de las vías respiratorias¹⁵. Se realiza midiendo la función pulmonar antes y después de la administración de un broncodilatador (administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 μg de salbutamol mediante un espaciador o aerocámara, o su equivalente) y repetir la espirometría a los 15 minutos.

Consideraciones para una prueba positiva:

1. De acuerdo con GEMA 5.4 un incremento significativo en el VEF1 — generalmente un aumento del 12% y al menos 200 ml respecto al valor basal — tras la inhalación del broncodilatador indica una obstrucción reversible, un hallazgo característico del asma⁵⁴.
2. De acuerdo con la última recomendación de ERS/ATS también se puede considerar > 10% del valor teórico de referencia de VEF1⁷⁷.
3. De acuerdo a GINA 2024 y BTS 2019, se puede considerar una mayor confianza si el aumento es mayor a 15 % y 400 ml.

Según lo establecido en GEMA 5.4, la reversibilidad de la obstrucción de las vías respiratorias puede determinarse no solo mediante pruebas inmediatas de broncodilatación, sino también a través de la observación de mejoras en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) o en el Pico de Flujo Espiratorio (PEF) después de un periodo de tratamiento con glucocorticoides. Este tratamiento puede consistir en la administración de glucocorticoides sistémicos, como 40 mg/día de prednisona o su equivalente, durante un periodo de 2 semanas, o bien, el uso de glucocorticoides inhalados, en dosis de 1.500 a 2.000 µg/día de propionato de fluticasona o su equivalente, extendido a un periodo de 2 a 8 semanas.

La reversibilidad se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Respuesta broncodilatadora} = \frac{\text{FEV1 post-Bd} - \text{FEV1 pre-Bd}}{\text{valor previsto del VEF1 (L)}} \times 100 = \geq 10 \%$$

O una diferencia del FEV1 post-Bd – FEV1 pre-Bd ≥ 200 ml

(Bd: broncodilatador)

Fuente: 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. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1). Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024.

Pico de flujo espiratorio

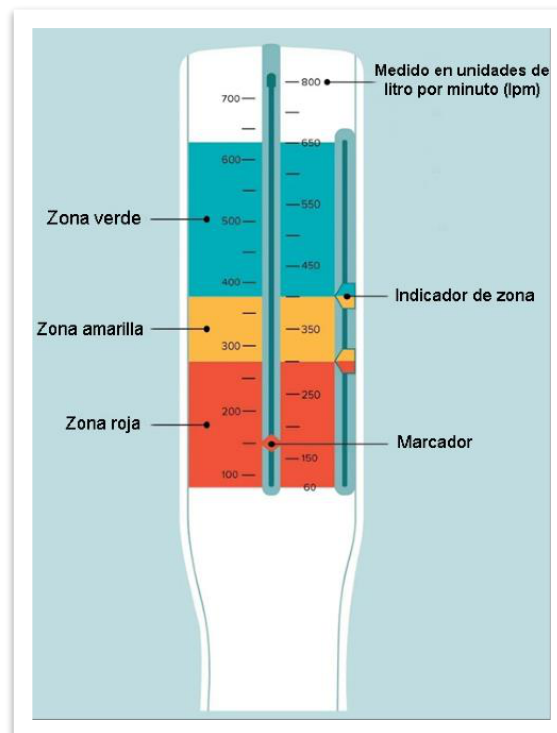
La medición del flujo espiratorio pico (peak expiratory flow) es una prueba de mecánica respiratoria que evalúa el máximo flujo que un individuo puede generar rápida y “fuertemente” después de una inhalación máxima. Esta evaluación se puede llevar a cabo usando espirometría o medidor de flujo pico (**Figura 11**), en este último caso facilitando su acceso gracias a su coste económico. Como indicador alternativo de broncodilatación, se considera como criterio diagnóstico un incremento mayor al 20% en el flujo espiratorio pico (PEF).

Para propósitos diagnósticos, se recomienda efectuar mediciones de flujometría tanto al inicio del día y en la noche, durante un periodo continuo de 1 a 2 semanas, y posteriormente determinar la variabilidad de estas mediciones utilizando la fórmula especificada:

$$\text{Variabilidad diaria} = \frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$$

Adoptado de: GEMA 5.4: Variabilidad $\geq 20\%$ en ≥ 3 días de una semana, en un registro de 2 semanas.

Figura 11. Medidor de flujo pico.



Confirmación del diagnóstico de asma en un paciente adulto que usa glucocorticoides inhalados.

Aunque el paciente esté bajo tratamiento con glucocorticoides inhalados, se pueden realizar pruebas de función pulmonar, incluyendo espirometría, antes y después del uso de un broncodilatador de acción rápida. Una mejora significativa en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) tras la administración del broncodilatador puede indicar reversibilidad, apoyando el diagnóstico de asma.

De acuerdo con GINA 2024, se puede establecer el diagnóstico de asma en función a los síntomas respiratorios y variabilidad del flujo aéreo.

1. Síntomas respiratorios variables, pero sin limitación variable del flujo aéreo. Es decir, una situación clínica en el que el paciente experimenta cambios en los síntomas como tos, sibilancias y disnea que varían en intensidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, a pesar de variabilidad de los síntomas, no se observa variabilidad correspondiente en la función pulmonar cuando se mide mediante pruebas objetivas.
 - a. Considere repetir la espirometría después de suspender el uso de broncodilatadores o durante la aparición de síntomas. Verifique la variabilidad entre visitas del VEF1 y la respuesta al broncodilatador. Si los resultados siguen siendo normales, considere otros diagnósticos.
 - i. Si el VEF1 es $>70\%$ del valor predicho: considere reducir el tratamiento que contiene corticosteroides inhalados y reevalúe en 2-4 semanas; luego, piense en realizar una prueba de provocación bronquial o repetir la evaluación de la respuesta al broncodilatador.
 - ii. Si el VEF1 es $<70\%$ del valor predicho: considere aumentar el tratamiento con ICS durante 3 meses, luego reevalúe los síntomas y la función pulmonar. Si no hay respuesta, retome el tratamiento anterior y remita al paciente para un diagnóstico e investigación más detallados.

2. Pocos síntomas respiratorios, función pulmonar dentro de parámetros normales y ausencia de variabilidad en el flujo aéreo.
 - a. Evalúe la posibilidad de repetir la prueba de respuesta al broncodilatador después de un período sin administración de este o en presencia de síntomas. De ser normal, explore posibles diagnósticos alternativos.
 - b. Evalúe la interrupción del tratamiento con corticosteroides inhalados:
 - i. Si se presentan síntomas y hay una disminución en la función pulmonar: se confirma el diagnóstico de asma. Proceda a ajustar el tratamiento con ICS a la dosis mínima efectiva previamente utilizada.
 - ii. En caso de no observarse cambios en los síntomas o en la función pulmonar al emplear la dosis más baja del medicamento controlador: considere la posibilidad de cesar el uso de ICS, manteniendo una vigilancia estrecha del paciente por un periodo mínimo de 12 meses.
3. Dificultad para respirar persistente y limitación persistente del flujo de aire. El paciente presenta sensación continua de disnea y obstrucción prolongada de las vías respiratorias que impide el flujo de aire eficiente a través de los pulmones.
 - a. Evalúe la posibilidad de aumentar la dosis del tratamiento con corticosteroides inhalados durante un período de 3 meses, con el objetivo de mejorar los síntomas y la función pulmonar del paciente. Transcurrido este tiempo, es crucial realizar una reevaluación exhaustiva tanto de los síntomas respiratorios como de la capacidad pulmonar para determinar la eficacia del ajuste en el tratamiento.
 - b. En caso de que no se observe una mejora significativa o respuesta al tratamiento intensificado, es aconsejable volver al régimen terapéutico previamente establecido. Posteriormente, es imprescindible referir al paciente a un especialista para un diagnóstico más detallado y una exploración adicional, considerando la posibilidad de condiciones concomitantes o diagnósticos alternativos.
 - c. En este contexto, también es fundamental tener en cuenta la superposición entre el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), ya que ambos trastornos pueden presentar características clínicas similares, pero requieren enfoques terapéuticos diferenciados.

Es indispensable suspender cualquier otro broncodilatador con un tiempo de retención entre 4 horas hasta 48 horas según el mecanismo de acción. De acuerdo con la última actualización de estandarización de espirometría del 2019, en la **tabla 10** se muestra el tiempo de retención de los inhaladores.

Tabla10. Tiempos de suspensión de broncodilatadores

Medicación broncodilatadora	Tiempo de retención
SABA (p. ej., albuterol o salbutamol)	4-6 horas
SAMA (p. ej., bromuro de ipratropio)	12 horas
LABA (p. ej., formoterol o salmeterol)	24 horas
Ultra-LABA (p. ej., indacaterol, vilanterol u olodaterol)	36 horas
LAMA (p. ej., tiotropio, umeclidinio, aclidinio o glicopirronio)	36-48 h

SABA: B2 agonista de acción corta. SAMA: antimuscarínico de acción corta. LABA: B2 agonista de acción prolongada.

LAMA: antimuscarínico de acción larga.

Fuente: Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1)

Prueba de provocación bronquial.

La prueba de provocación bronquial es un examen diagnóstico utilizado para evaluar la reactividad y sensibilidad de las vías respiratorias ante diferentes estímulos, siendo especialmente relevante en el diagnóstico del asma. Durante esta prueba, el paciente inhala sustancias específicas, como metacolina o histamina, o realiza ejercicio físico en un entorno controlado, para provocar una respuesta bronquial. Se monitorea la función pulmonar, específicamente el VEF1, antes y después de la exposición al agente provocador^{81,82}.

La provocación bronquial puede administrarse de varias maneras: a través de un dosímetro que se activa con la inhalación del paciente, usando un nebulizador que funciona con la respiración normal (respiración tidal) o mediante un atomizador manual.

La efectividad de la respuesta se mide comúnmente como la concentración provocadora (PC20) o la dosis (PD20) del agente broncoconstrictor que es necesario para provocar una disminución del 20% en el VEF1.

1. **Metacolina:** En las pruebas de provocación bronquial con metacolina, se determina la dosis total acumulada necesaria para reducir el VEF1 en un 20% (PD20), en comparación con el valor obtenido tras administrar un líquido sin efecto (diluyente)⁸³. Este método es altamente sensible a los cambios en las vías respiratorias, aunque no es específico para el asma, lo que significa que es más efectivo para descartar la enfermedad que para confirmarla directamente⁸⁴. En otras palabras, si un paciente no reacciona a la metacolina, es poco probable que tenga asma. Sin embargo, una reacción positiva no necesariamente confirma la enfermedad, ya que puede observarse en otras condiciones respiratorias.
2. **Manitol:** La prueba de manitol se considera positiva si se observa una reducción del 15% en el VEF1 desde el nivel inicial (PD15), o si hay una disminución del 10% o más en el VEF1 entre dos dosis consecutivas⁸⁵. Esta prueba es particularmente útil para confirmar el diagnóstico de asma, especialmente en casos donde el asma es inducida por el ejercicio, ya que tiene una especificidad superior al 95%. Esto significa que, cuando la prueba es positiva, es muy probable que se trate de asma. Sin embargo, su sensibilidad es del 60%, lo que indica que, en algunos casos de asma, la prueba puede no detectar la enfermedad⁵⁴.

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).

Es un biomarcador inflamatorio no invasivo que se ha establecido como una herramienta en el diagnóstico y caracterización del asma además que nos orienta en el manejo.

Al medir la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado, la FeNO proporciona una indicación directa de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, común en pacientes asmáticos⁸⁶.

Una prueba de FeNO positiva sugiere inflamación eosinofílica y proporciona evidencia de apoyo, pero no concluyente, para un diagnóstico de asma⁸⁷.

Existe una superposición entre los niveles observados en poblaciones normales no asmáticas y en personas con asma atópica. Hay algunos factores de confusión importantes:

Tabla 11: Factores asociados a cambios en el valor del FeNO

↑	Aumenta en pacientes con rinitis alérgica expuestos a alérgenos, incluso sin ningún síntoma respiratorio.	↓	Disminuye en niños
	Aumenta por la infección por rinovirus en individuos sanos, pero este efecto es inconsistente en personas con asma.		Disminuye en fumadores de cigarrillos
	Aumentado en los hombres; Gente alta; y por el consumo de nitratos dietéticos		Disminuye por esteroides inhalados u orales.

Adaptado: 1. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of

asthma. Jun. 2024 2019

El método para realizar la determinación de FeNO ha sido uniformizado, y según las últimas recomendaciones, se ha fijado un valor umbral de referencia en >40 partes por billón (ppb) para adultos, siempre que no estén presentes los factores detallados en la **tabla 11**.

Tabla 12. PICO 05: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
En personas adultas con sospecha clínica de asma ¿Qué pruebas funcionales respiratorias confirmaría el diagnóstico?	
<p>Espirometría:</p> <p>En Perú, la relación VEF1/CVF < 0,70 se ha preferido históricamente para identificar un patrón obstructivo en espirometrías debido a su simplicidad y viabilidad en diversos entornos clínicos, especialmente donde los recursos y datos poblacionales específicos son limitados. Esta práctica ha facilitado el diagnóstico y manejo de enfermedades obstructivas de manera más accesible y efectiva, contribuyendo a una atención sanitaria equitativa.</p> <p>No obstante, es una buena práctica reconocer que este criterio fijo debe ir gradualmente desapareciendo a medida que se dispongan de recursos más avanzados. Se debe fomentar la adopción de estándares internacionales más actualizados, como el límite inferior de la normalidad (LIN), percentil 5 o Z score, que permiten diagnósticos más precisos y personalizados. Aunque la implementación de estos criterios avanzados aún presenta desafíos en términos de recursos, su adopción progresiva es esencial para mejorar la precisión diagnóstica y alinearse con las mejores prácticas globales.</p>	BPC

<p>Fracción de óxido nítrico exhalado:</p> <p>Se recomienda utilizar la medición de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) como una herramienta complementaria en el diagnóstico de asma en adultos, especialmente en entornos donde esté disponible. La medición de FeNO es útil para identificar la presencia de inflamación eosinofílica en las vías respiratorias, un marcador que puede aumentar significativamente la probabilidad de un diagnóstico de asma cuando el resultado es positivo. Sin embargo, es importante considerar que un resultado negativo en la prueba de FeNO no excluye la posibilidad de asma, por lo que no debe ser utilizada como la única herramienta diagnóstica.</p> <p>La prueba de FeNO es particularmente valiosa en pacientes que no pueden realizar espirometría, ya sea por limitaciones físicas, técnicas, o por la falta de disponibilidad del equipo necesario. En estos casos, la medición de FeNO puede ofrecer una alternativa viable para apoyar el diagnóstico y guiar el manejo clínico. Además, su uso puede ser beneficioso para monitorear la respuesta al tratamiento antiinflamatorio en pacientes ya diagnosticados con asma, permitiendo una atención más personalizada y precisa.</p>	BPC
--	-----

6. ¿CUALES LOS PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES Y COMORBILIDADES DEL PACIENTE ASMÁTICO ADULTO?

El GEG decidió adoptar los enfoques más avanzados y actualizados para el diagnóstico diferencial y el manejo de las comorbilidades en pacientes adultos con asma, basándose en las directrices de práctica clínica (GPC) más recientes y reconocidas a nivel internacional. Entre estas directrices se encuentran la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) versión 5.4, la Iniciativa Global para el Asma (GINA) del 2024, y las recomendaciones de la British Thoracic Society (BTS) del año 2019^{15,54,60}.

Para mejorar la calidad de la evidencia disponible y comprender mejor la situación específica del sobrediagnóstico de asma en Perú, se llevó a cabo una búsqueda sistemática con el objetivo de identificar investigaciones que abordaran esta temática. A pesar de los esfuerzos realizados para explorar exhaustivamente la literatura existente, no se logró hallar ningún estudio que se centrara directamente en el sobrediagnóstico del asma en el contexto peruano.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PACIENTE ASMÁTICO ADULTO.

El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizada por episodios de tos, sibilancias, dificultad para respirar y opresión torácica. A pesar de ser una condición ampliamente conocida y estudiada, su diagnóstico presenta desafíos, como el riesgo de subdiagnóstico o sobrediagnóstico⁸⁸.

El sobrediagnóstico ocurre cuando individuos sin asma son erróneamente diagnosticados con la enfermedad, basándose en síntomas respiratorios inespecíficos o en una interpretación incorrecta de las pruebas de función pulmonar, lo cual se reporta en hasta un 30% de los casos⁸⁹. El sobrediagnóstico del asma no solo conlleva un manejo innecesario y potencialmente perjudicial, sino que también puede generar una falsa sensación de seguridad, desviando la atención de la verdadera causa subyacente de los síntomas respiratorios^{89,90}.

Por otro lado, el subdiagnóstico ocurre cuando esta condición crónica no es identificada ni diagnosticada en individuos que la padecen. Esto puede deberse a diversas razones, tales como la minimización de los síntomas por parte del paciente, la atribución errónea de síntomas asmáticos a otras condiciones menos graves o la falta de acceso a una evaluación médica adecuada y completa. El subdiagnóstico se reporta en un rango que va del 19% al 73% de los casos⁸⁹. Sin un diagnóstico preciso, los pacientes no pueden acceder a tratamientos específicos para el asma, como broncodilatadores y corticosteroides inhalados, esenciales para controlar la inflamación y la obstrucción de las vías respiratorias características de esta enfermedad⁹¹. Además, el subdiagnóstico impide la educación del paciente sobre el manejo de su condición, incluyendo la identificación y evitación de desencadenantes del asma, lo cual es fundamental para prevenir exacerbaciones y mejorar la calidad de vida⁹².

La importancia de considerar diagnósticos diferenciales ante síntomas respiratorios no puede ser subestimada. En la **tabla 13** presentamos los principales diagnósticos diferenciales, junto con los puntos clave a considerar al momento de sospechar asma. En este contexto, la evaluación detallada del historial clínico, el examen físico minucioso y, cuando sea necesario, el uso de pruebas diagnósticas específicas, se convierten en herramientas indispensables para evitar el sobrediagnóstico y garantizar una atención médica de calidad, centrada en las necesidades individuales del paciente.

Tabla 13. Principales diagnósticos diferenciales de asma en adultos.

Diagnostico diferencial	Puntos clave			
Con obstrucción del flujo de aire				
EPOC	Antecedentes de tabaquismo significativos	edad de inicio >35 años	Tos crónica	Infecciones respiratorias frecuentes
Bronquiolitis obliterante	Disnea	Tos seca	fatiga	
Bronquiectasia no fibrosis quística	Tos productiva crónica	Disnea	Dolor de pecho	
Estenosis de las vías respiratorias grandes	Disnea	Sibilancias inspiratorias (estridor)		
Fibrosis quística	Tos excesiva	Producción de moco	Pérdida de peso	
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Tos productiva crónica	Disnea	Sibilantes	Pérdida de peso
EPID ⁹³	Tos seca	Disnea	fatiga	
Síndrome post-COVID-19 ⁹⁴	Disnea	Fatiga	Tos seca	
Cáncer de pulmón	fumador	Dolor torácico	Hemoptisis	
Enfermedad pulmonar post-Tuberculosa ⁹⁵	Tos crónica	Disnea	Sibilantes	

Sin obstrucción del flujo de aire				
Disneas funcionales /síndrome de hiperventilación	Dolor de pecho	Debilidad	Disnea	
Falla cardíaca	Tos seca	Ortopnea	Edema periférico	Enfermedad cardíaca preexistente
Hipertensión pulmonar ⁹⁶	Disnea	Dolor torácico	Sincope	Palpitaciones
Tos relacionada con medicamentos	Tratamiento con AINES	IECAS	Beta-bloqueadores	Quimioterápicos
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	Tos crónica	Dolor de pecho	Hemoptisis	
Tromboembolismo pulmonar	Aparición repentina de disnea	Dolor en el pecho	Tos seca	Taquipnea
ERGE	Dolor de pecho	Tos crónica	Ronquera	Halitosis
Rinitis	Síntomas nasales predominantes sin anomalías de la función pulmonar			
Tuberculosis	Tos seca	Disnea	Fatiga	Tos seca
Sarcoidosis	Tos seca	Disnea	Fatiga	

Adoptado: -British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. Jun. 2024 2019;

- Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

- Global Initiative for A. GINA 2024 Report: Global Initiative for Asthma; 2024 [Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>].

COMORBILIDADES ASOCIADAS EN ADULTOS CON ASMA.

Una vez establecido el diagnóstico de asma, resulta esencial profundizar en la evaluación de comorbilidades adicionales en el paciente adulto, como se expone en la **tabla 14**.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4) resalta que la presencia concurrente de diversas enfermedades o afecciones médicas junto al asma puede ser un factor determinante en la dificultad para alcanzar un manejo eficaz de esta patología respiratoria. Se evidenció que aproximadamente el 92% de los individuos con asma no controlada experimentan al menos una comorbilidad, una prevalencia significativamente mayor en comparación con aquellos cuya asma se encuentra controlada⁹⁸. Este panorama sugiere una interacción compleja entre el asma y otras condiciones como la rinitis alérgica, la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la apnea obstructiva del sueño, y trastornos psicológicos como la ansiedad y la depresión, entre otras⁹⁹.

Pacientes asmáticos con ansiedad y depresión.

Los pacientes con asma pueden experimentar mayores niveles de depresión y ansiedad debido a diversos factores asociados con la naturaleza crónica y, a veces, impredecible de su enfermedad¹⁰⁰. El constante manejo del asma, junto con el miedo a los ataques repentinos y la preocupación por la capacidad de llevar a cabo actividades diarias sin dificultades, puede generar un estrés significativo y afectar el bienestar emocional. Esta carga emocional se ve agravada por la interrupción del sueño debido a síntomas nocturnos, el uso excesivo de inhaladores y la necesidad de visitas frecuentes al médico o ingresos hospitalarios durante los episodios de exacerbación. Además, la estigmatización social y las limitaciones en las actividades físicas y sociales pueden contribuir a un sentimiento de aislamiento, reduciendo la calidad de vida y fomentando el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión¹⁰¹. La relación bidireccional entre el asma y estos trastornos psicológicos implica que no solo el asma puede propiciar la aparición de la depresión y la ansiedad, sino que estos estados emocionales pueden, a su vez, exacerbar los síntomas asmáticos, creando un ciclo difícil de romper sin una intervención adecuada¹⁰². Por lo tanto, es

fundamental que el manejo del asma también incluya la evaluación y el tratamiento de la salud mental para asegurar un enfoque integral en el cuidado del paciente asmático.

Pacientes asmáticos con obesidad.

En pacientes adultos con obesidad, el asma presenta desafíos adicionales tanto en su manejo como en su impacto en la calidad de vida¹⁰³. La obesidad puede exacerbar la inflamación de las vías respiratorias y aumentar la resistencia en el sistema respiratorio, lo que complica aún más el control del asma¹⁰⁴. Esta interacción da lugar a una mayor frecuencia de síntomas, un mayor uso de medicación de rescate y una reducción en el bienestar general¹⁰⁵. Además, la obesidad está asociada con una disminución en la función pulmonar, específicamente en el VEF1, un indicador clave de la capacidad respiratoria¹⁰⁶. La pérdida de peso en estos pacientes no solo mejora la función pulmonar y el control del asma, sino que también impacta positivamente en su calidad de vida. Perder peso puede aliviar la presión sobre el diafragma y los pulmones, mejorando la mecánica respiratoria y la eficiencia del intercambio gaseoso¹⁰⁴. Este alivio de los síntomas respiratorios facilita la realización de actividades físicas, mejora el sueño y reduce la ansiedad relacionada con las dificultades respiratorias, creando un ciclo positivo de mejoras en la salud física y emocional¹⁰⁷. Por lo tanto, la integración de estrategias de reducción de peso como parte del manejo integral del asma en pacientes con obesidad es fundamental para optimizar el control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Pacientes asmáticos con rinitis alérgica.

El asma en pacientes adultos que también padecen rinitis alérgica frecuentemente muestra una interconexión sintomática y fisiopatológica, donde la inflamación de las vías respiratorias superiores e inferiores se intensifica mutuamente¹⁰⁸. Esta relación bidireccional significa que los episodios de rinitis

alérgica pueden preceder o agravar los síntomas asmáticos, llevando a un aumento en la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas.

El manejo efectivo de la rinitis alérgica mediante el uso de antihistamínicos, corticosteroides nasales o inmunoterapia puede tener un impacto significativo en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias y, por ende, en el control del asma¹⁰⁹. Al disminuir los síntomas y la inflamación asociados con la rinitis alérgica, se puede lograr una reducción en el número de exacerbaciones de asma, una mejora en la función pulmonar y, en consecuencia, una mejora en la calidad de vida del paciente¹¹⁰.

Pacientes asmáticos con ERGE.

El asma en pacientes que padecen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) puede presentar una complejidad adicional, complicando el manejo y control de ambas condiciones. La ERGE puede exacerbar los síntomas del asma, provocando una mayor frecuencia de episodios de broncoconstricción y un aumento en la necesidad de medicación de rescate¹¹¹. Esto se debe a que el ácido que refluye del estómago hacia el esófago puede desencadenar reflejos que afectan las vías respiratorias, aumentando su sensibilidad e inflamación, o incluso ser aspirado directamente a los pulmones, provocando irritación y espasmo bronquial¹¹². Un manejo efectivo de la ERGE, mediante ajustes en el estilo de vida, como elevar la cabecera de la cama y modificar la dieta, o a través de tratamientos farmacológicos, como los inhibidores de la bomba de protones, puede influir positivamente en el control del asma^{113,114}. Al reducir la frecuencia e intensidad del reflujo ácido, se disminuye la irritación y la inflamación de las vías respiratorias, lo que puede llevar a una mejora en la función pulmonar, específicamente en el VEF1, y a una reducción en el uso de medicamentos de rescate¹¹⁵. Por lo tanto, una evaluación cuidadosa y el tratamiento de la ERGE en pacientes asmáticos no solo puede mejorar el bienestar general al aliviar los síntomas gastrointestinales y respiratorios, sino también optimizar el manejo del asma y potenciar la eficacia del tratamiento.

Pacientes asmáticos con enfermedades cardiovasculares (Hipertensión, insuficiencia cardíaca, dislipidemia).

Los pacientes asmáticos adultos que padecen enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, insuficiencia cardíaca y dislipidemias, enfrentan una complejidad adicional en el manejo de sus condiciones¹¹⁶. La interacción entre el asma y las enfermedades cardiovasculares requiere un enfoque cuidadoso, ya que algunos medicamentos utilizados para tratar el asma, particularmente los beta-agonistas, pueden tener efectos sobre el sistema cardiovascular, como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Además, las enfermedades cardiovasculares pueden agravar los síntomas del asma y viceversa¹¹⁷. Por lo tanto, es esencial una estrategia de tratamiento coordinada que aborde tanto el asma como las condiciones cardiovasculares, minimizando los riesgos de interacciones medicamentosas adversas y exacerbaciones de cualquiera de las dos enfermedades.

La gestión integral en estos pacientes es de vital importancia, ya que el control óptimo del asma y de las enfermedades cardiovasculares concomitantes puede reducir significativamente el riesgo de complicaciones graves¹¹⁸. Esto incluye ajustes en el estilo de vida, como la dieta, el ejercicio y el abandono del tabaquismo, que resultan beneficiosos tanto para el manejo del asma como de las condiciones cardiovasculares. Además, es crucial la selección cuidadosa de terapias farmacológicas que sean seguras y efectivas para ambas condiciones. La colaboración entre especialistas en asma y enfermedades cardiovasculares, junto con una comunicación efectiva con el paciente sobre su régimen de tratamiento y las medidas preventivas, es fundamental para asegurar un manejo exitoso y mejorar la calidad de vida de estos pacientes¹¹⁹.

Pacientes asmáticos con SAOS.

El asma en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) puede presentar una dinámica particularmente desafiante, ya que ambas condiciones comparten mecanismos inflamatorios que pueden exacerbarse mutuamente¹²⁰. La interrupción del patrón de sueño debido al SAOS puede llevar a una desregulación del control respiratorio, aumentando la inflamación de las

vías aéreas y haciendo que el asma sea más difícil de controlar, lo que resulta en un aumento de las exacerbaciones y una disminución en la calidad de vida¹²¹. Además, la hipoxia intermitente nocturna provocada por el SAOS puede intensificar la inflamación sistémica y pulmonar, contribuyendo así a la severidad del asma.

El tratamiento efectivo del SAOS, mediante el uso de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) u otras modalidades terapéuticas, puede ofrecer beneficios significativos para el manejo del asma¹²². Al estabilizar la respiración durante el sueño, se reduce la hipoxia nocturna y se mejora la regulación del control respiratorio, lo que puede llevar a una reducción en la inflamación de las vías aéreas¹²³. Esta mejora en el control del SAOS puede traducirse en una disminución de las exacerbaciones asmáticas, una reducción en la dependencia de medicamentos de rescate y, en última instancia, una mejora en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. La integración de estrategias dirigidas a manejar ambas condiciones de manera simultánea es esencial para lograr un control óptimo del asma en pacientes con SAOS, enfatizando la importancia de una evaluación exhaustiva y un enfoque terapéutico coordinado.

Tabla 14. Principales comorbilidades asociadas en adultos con asma

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Intervención recomendada	Beneficio previsto para el asma
Rinitis alérgica	Prueba cutánea; inmunoglobulina E específica	Corticosteroides intranasales, antihistamínicos orales/nasales, montelukast, solución salina nasal	Incierto, posible menor número de exacerbaciones

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales	Examen nasal, TC de senos nasales, rinoscopia, biopsia	Esteroides orales/intranasales, antihistamínicos, solución salina nasal, antibióticos, cirugía de los senos nasales, terapia anti-IgE, anti-IL-5, IntIL-4r	Mejora de síntomas, FEV1, exacerbaciones
Obesidad	IMC, síndrome metabólico	Dieta, programa de ejercicios; cirugía bariátrica (adultos)	Mejora de la calidad de vida, control del asma, FEV1
Síndrome de apnea del sueño (SAHS)	Polisomnografía	CPAP	Mejora de las exacerbaciones, los síntomas y la calidad de vida
ERGE	pH-metría/manometría esofágica. Ensayo terapéutico con IBP EDA (endoscopia digestiva alta)	Supresión del ácido gástrico, funduplicatura.	Ligera mejora del FEV1 y del uso de medicación de rescate
Ansiedad/depresión	Herramientas de detección (es decir, GAD7, PHQ9, HADS); referencia de psicología	Terapia conductiva conductual, terapia psicofarmacológica	Posible mejoría de síntomas, calidad de vida
Disnea funcional	Cuestionarios específicos (Cuestionario de Nijmegen)	Psicoterapia Reeducación respiratoria	Mejora de los síntomas y calidad de vida.

Cardiovasculares (Hipertensión, dislipidemias, Falla cardíaca) ^{116,124}	Evaluación por médico cardiólogo para prueba adecuada: Holter, Ecocardiograma, Electrocardiograma	Cambios en estilo de vida Medicación Procedimientos o cirugía en casos avanzados	Mejora de los síntomas y calidad de vida.
Bronquiectasia ^{125,126}	Tomografía Apoyo con pruebas de función pulmonar	Medicamentos: antibióticos Vacunación Rehabilitación pulmonar	Ligera mejora del FEV1, disminución del riesgo de exacerbaciones y calidad de vida
Obstrucción laríngea inducible (OLI)	Laringoscopia en la crisis o provocación con: metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniatría Tratamiento de comorbilidades	Mejoría de síntomas

Fuentes:

- Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Feb 2022;10(2):397-408. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.016
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>.
- Rogliani P, Laitano R, Ora J, Beasley R, Calzetta L. Strength of association between comorbidities and asthma: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* Mar 31 2023;32(167) doi:10.1183/16000617.0202-2022.

Tabla 15. PICO 06: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
<p>¿Cuáles son los principales diagnósticos diferenciales y comorbilidades del paciente asmático adulto?</p>	
<p>Dada la falta de investigaciones en Perú sobre diagnósticos diferenciales y comorbilidades en adultos con asma, se aconseja a los profesionales médicos realizar evaluaciones clínicas detalladas que incluyan trastornos respiratorios y alérgicos comunes asociados al asma. Se resalta la importancia de la colaboración entre distintas especialidades y la actualización constante con guías internacionales para un manejo integral y efectivo del asma.</p>	
<p><u>Capacitación Continua en Diagnósticos Diferenciales:</u> Fomentar la formación continua y la actualización de conocimientos entre los profesionales de la salud sobre los diagnósticos diferenciales del asma, como EPOC, insuficiencia cardíaca, reflujo gastroesofágico, entre otros. La educación médica debe incluir estrategias para diferenciar eficazmente el asma de otras condiciones con síntomas respiratorios similares.</p>	BPC
<p><u>Identificación y Manejo de Comorbilidades:</u> Implementar protocolos clínicos para la identificación temprana y manejo de comorbilidades comunes en pacientes asmáticos, tales como rinitis alérgica, obesidad, apnea del sueño y trastornos de ansiedad y depresión. Esto puede requerir el desarrollo de equipos multidisciplinarios que aborden de manera integral las necesidades de salud de estos pacientes.</p>	BPC

7. ¿COMO SE CLASIFICA EL ASMA EN ADULTOS?

El GEG tomó la decisión de aplicar las directrices más actualizadas en cuanto a la clasificación del asma. Específicamente se utilizaron las GPC de GEMA 5.4, GINA 2024 y BTS 2019, asegurando que su práctica se alinee con los hallazgos y recomendaciones más recientes^{15,54,60}.

PASOS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEL ASMA EN ADULTOS

La clasificación del asma previa al inicio del tratamiento es esencial para una gestión efectiva de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes asmáticos. La categorización inicial permite entender la severidad y frecuencia de los síntomas del paciente, así como la selección de terapias y el desarrollo de un plan de manejo personalizado⁷¹. Una evaluación adecuada asegura un tratamiento apropiado, maximizando la eficacia y minimizando los posibles efectos secundarios. Además, la clasificación del asma guía las expectativas clínicas respecto a la respuesta al tratamiento y ayuda a establecer parámetros para el seguimiento y reevaluación continuos, elementos críticos para alcanzar y mantener el control a largo plazo de esta condición crónica y variable⁷².

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA EN ADULTOS


El Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP, por sus siglas en inglés), distingue entre asma intermitente y asma persistente, subdividiendo esta última en leve, moderada y grave⁷³. Por otro lado, desde 2019, GINA adopta un enfoque retrospectivo para clasificar el asma, basándose en el nivel de tratamiento necesario para mantener los síntomas y las exacerbaciones bajo control, dividiéndolo en categorías de⁷⁴:

- **Leve:** bien controlada con medicación de alivio según sea necesario, sola o con un tratamiento controlador de baja intensidad, como GCI en dosis bajas o ARLT.
- **Moderada:** Bien controlada con dosis bajas de GCI/LABA.
- **Grave:** requiere dosis altas de GCI/LABA para evitar que se descontrole o que el asma permanezca descontrolada a pesar de este tratamiento.

El GEG considera que ambas clasificaciones son válidas y complementarias pues ofrecen perspectivas distintas, pero igualmente importantes para el manejo del asma. Mientras que el enfoque del NAEPP pone énfasis en la evaluación

inicial del paciente, permitiendo una rápida estratificación y un enfoque terapéutico inicial basado en la frecuencia de los síntomas, GINA enfoca la atención en el manejo a largo plazo, resaltando la importancia de ajustar el tratamiento según la respuesta del paciente a lo largo del tiempo^{73,74}. Esta dualidad asegura una atención integral, desde la identificación temprana de la enfermedad hasta la adaptación continua del tratamiento para alcanzar y mantener el control del asma, subrayando la necesidad de un monitoreo regular y una evaluación continua para un manejo óptimo de los pacientes con asma (Tabla 16).

Tabla 16. Clasificación escalonada de la gravedad del asma en adultos (bien controlada con tratamiento)

Guía	GRAVEDAD	Intermitente	Persistente		
			Leve	Moderada	GRAVE
	Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o escalón 4	Escalón 5 o escalón 6
	Componentes				
National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guideline Update	Síntomas y medidas de riesgo	≤ 2 días/semana	> 2 días/semana, no diariamente	Todos los días	Todo el día
	Despertares nocturnos	≤ 2 veces/mes	3–4x/mes	> 1 vez/semana, pero no todas las noches	a menudo 7 veces/semana
	Uso del inhalador de rescate con agonistas beta-adrenérgicos de acción breve para los síntomas	≤ 2 días/semana	> 2 días/semana, pero no todos los días	Diario	Varias veces al día
	Interferencia con la actividad normal	Ninguna	Limitación menor	Alguna limitación	Limitación extrema
	Exacerbaciones	Ninguna	< 1 /año	> 2/año	> 2/año
	VEF1	80%	> 80%	60–80%	< 60%
	Variabilidad del PEF	<20%	<20%	>20% - <30%	>30%
GINA (2024)					
	Evaluación retrospectiva	LEVE		MODERADA	GRAVE

Adaptado de: - Krishnan JA, Cloutier MM, Schatz M. National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guideline Update:

¿Where Do We Go from Here? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203(2):164-167. doi:

10.1164/rccm.202011-4236ED-GINA report for asthma. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;

CONTROL Y CLASIFICACIÓN DEL ASMA EN ADULTOS

De acuerdo con GINA 2024 y GEMA 5.4, el grado de control del asma refleja hasta qué punto se manifiestan o se han mitigado las características de la enfermedad gracias al tratamiento. Este nivel se ve influenciado por diversos factores, incluyendo la genética del paciente, los mecanismos patológicos del asma, el régimen terapéutico seguido, el ambiente y los aspectos psicosociales que rodean al individuo⁷⁵.

GEMA 5.4 clasifica el Control del Asma en tres categorías: Bien controlada, parcialmente controlada y no controlada. (**Tabla 17**). Se debe destacar que la experiencia del asma varía significativamente entre los individuos; algunos pueden tener un control efectivo de síntomas con una función pulmonar adecuada entre episodios, pero aun así experimentan exacerbaciones con regularidad. Por otro lado, existen pacientes con síntomas cotidianos, aunque con muy pocas exacerbaciones⁷⁶.

Tabla 17. Clasificación del control del asma en adultos

Características	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	Ninguno	Cualquiera	
Síntomas nocturnos / despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista b2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar: FEV1	≥ 80 % del valor teórico o z-score (-1,64)	< 80 % del valor teórico	
PEF	≥ 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

Adoptado: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [disponible en: <https://www.separ.es/node/1827>].

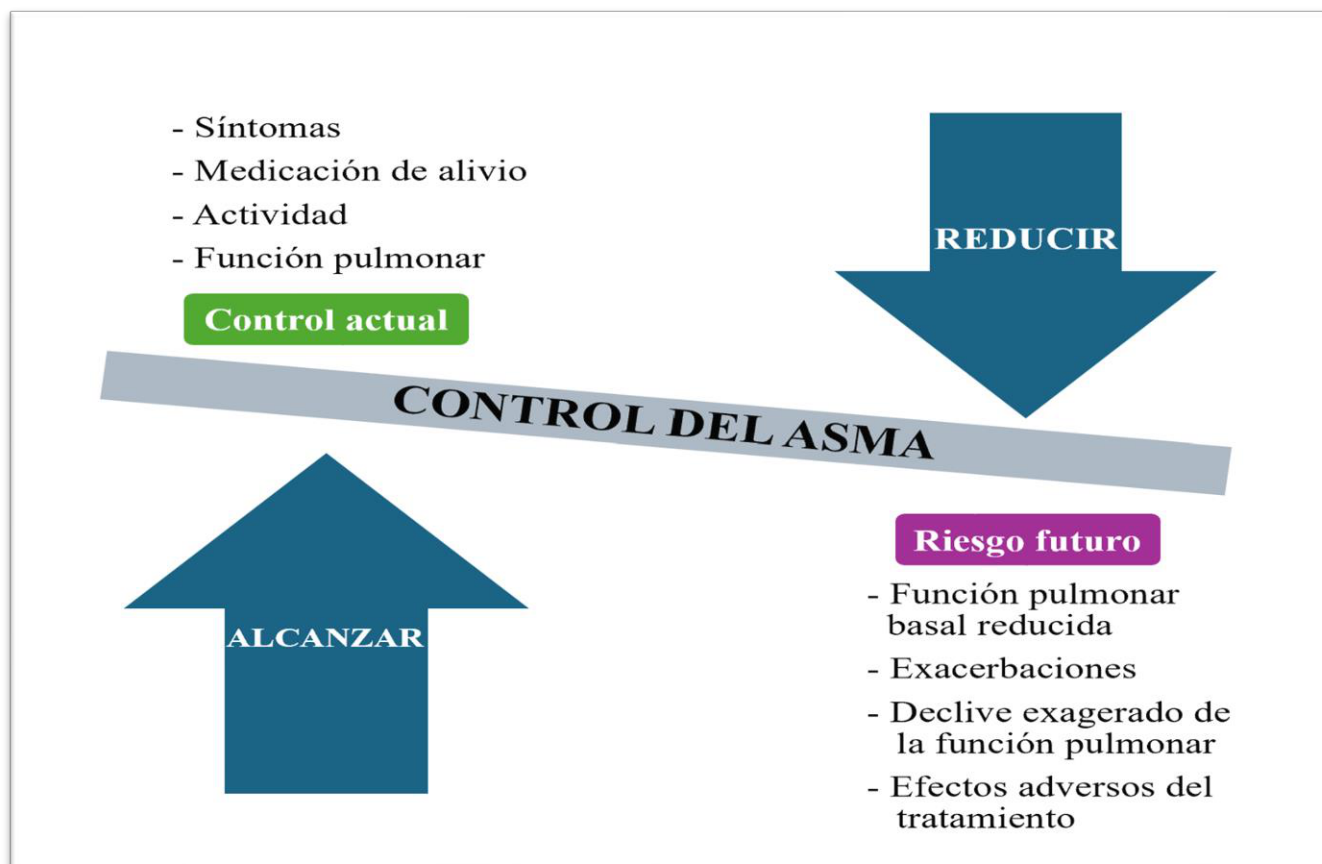
Según GEMA 5.4 existen dos dominios fundamentales en el control del asma, que deben ser evaluados en forma integral: **control de los síntomas y riesgo futuro de resultados adversos**. (Figura 12).

El primer dominio, enfocado en el control actual del asma, engloba varios aspectos críticos: a) la presencia y frecuencia de síntomas que el paciente experimenta a diario; b) la necesidad y frecuencia del uso de medicación de rescate para aliviar estos síntomas; c) la capacidad para mantener la función pulmonar dentro de parámetros cercanos o equivalentes a lo normal; y d) la ausencia de restricciones en la realización de actividades cotidianas^{77,78}

El segundo dominio, centrado en minimizar el riesgo futuro asociado al asma, incluye aspectos como: a) la prevención de exacerbaciones agudas y la evitación del desarrollo de una obstrucción crónica del flujo aéreo que pueda convertirse en fija; b) la protección contra una pérdida significativa de la función pulmonar a lo largo del tiempo; y c) la selección de tratamientos farmacológicos efectivos en el control del asma, que tengan el mínimo de efectos secundarios posibles o, idealmente, ninguno.

La evaluación de la función pulmonar proporciona una medida objetiva del riesgo futuro. Se recomienda realizar esta medición al inicio del tratamiento, y luego, tras 3 a 6 meses de terapia, para establecer el punto de referencia óptimo para cada paciente, y de manera regular después de este periodo para monitorear de cerca el riesgo y ajustar el tratamiento conforme sea necesario⁷⁹.

Figura 12: Dominios y factores de riesgo que determinan el grado de control en asma



Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

Herramientas para evaluar el control del asma

Se disponen de herramientas específicas diseñadas para medir la efectividad del manejo del asma⁸⁰. Entre estas herramientas destacan el Test de Control del Asma (ACT, por sus siglas en inglés) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ). El ACT (**Figura 13**) es un cuestionario autoadministrado que evalúa la frecuencia de síntomas, el uso de medicación de rescate y el impacto del asma en la vida diaria del paciente durante las últimas cuatro semanas⁸¹.

El ACQ (**Figura 14**) se enfoca en aspectos similares, pero incluye también mediciones de la función pulmonar y puede ser completado con la ayuda de un profesional de la salud⁸².

Figura 13. Cuestionario del control del asma en adultos (ACT)

Prueba de Control del Asma en adultos (Asthma Control Test – ACT)		PUNTAJE
<p>A continuación, siga los siguientes pasos</p> <p>Paso 1: Registre el número asociado a cada respuesta en el espacio provisto a la derecha.</p> <p>Paso 2: Calcule la suma de todos los valores anotados para determinar su puntaje final.</p> <p>Paso 3: Presente los resultados de esta evaluación a su médico para discutir su puntuación total</p>		
<p>1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?</p> <p>Siempre (1) La mayoría del tiempo (2) Algo del tiempo (3) Un poco del tiempo (4) Nunca (5)</p>		<input type="text"/>
<p>2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?</p> <p>Más de una vez al día (1) Una vez por día (2) De 3 a 6 veces por semana (3) Una o dos veces por semana (4) Nunca (5)</p>		<input type="text"/>
<p>3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?</p> <p>4 o más noches por semana (1) 2 ó 3 veces por semana (2) Una vez por semana (3) Una o dos veces (4) Nunca (5)</p>		<input type="text"/>
<p>4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como salbuterol)?</p> <p>3 o más veces al día (1) 1 ó 2 veces al día (2) 2 ó 3 veces por semana (3) Una vez por semana o menos (4) Nunca (5)</p>		<input type="text"/>
<p>5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?</p> <p>No controlada, en absoluto (1) Mal controlada (2) Algo controlada (3) Bien controlada (4) Completamente controlada (5)</p>		<input type="text"/>
		TOTAL
		<input type="text"/>

Adoptado de: - US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007). NIH Item 08-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. Accessed September 10, 2007. 2. Nathan RA et al. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:59-65

-Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). J Asthma. Dec 2007;44(10):867-72. doi:10.1080/02770900701752615

Figura 14. Cuestionario del control del asma en adultos (ACQ)

Versión española del cuestionario de control del asma (ACQ)

<p>1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?</p> <p>0. Nunca 1. Casi nunca 2. Unas pocas veces 3. Varias veces 4. Muchas veces 5. Muchísimas veces 6. Incapaz de dormir, debido al asma}</p>	<p>5. En general, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos al respirar?</p> <p>0. Nunca 1. Casi nunca 2. Poco tiempo 3. Parte del tiempo 4. Mucho tiempo 5. Casi siempre 6. Siempre</p>
<p>2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?</p> <p>0. No tuvo síntomas 1. Síntomas muy ligeros 2. Síntomas ligeros 3. Síntomas moderados 4. Síntomas bastante graves 5. Síntomas graves 6. Síntomas muy graves</p>	<p>6. En promedio, durante la última semana, ¿cuántas inhalaciones de la medicación que usa para aliviar rápidamente los síntomas utilizó al día?</p> <p>0. Ninguna 1. 1-2 inhalaciones la mayoría de los días 2. 3-4 inhalaciones la mayoría de los días 3. 5-8 inhalaciones la mayoría de los días 4. 9-12 inhalaciones la mayoría de los días 5. 13-16 inhalaciones la mayoría de los días 6. Más de 16 inhalaciones la mayoría de los días</p>
<p>3. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?</p> <p>0. Nada limitado 1. Muy poco limitado 2. Poco limitado 3. Moderadamente limitado 4. Muy limitado 5. Extremadamente limitado 6. Totalmente limitado</p>	<p>7. A ser completado por un miembro del personal de salud :</p> <p>0. > 95% del valor de referencia 1. 95-90% 2. 89-80% 3. 79-70% 4. 69-60% 5. 59-50% 6. < 50% del valor de referencia</p>
<p>4. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?</p> <p>0. Nada en absoluto 1. Muy poco 2. Un poco 3. Moderadamente 4. Bastante 5. Mucho 6. Muchísimo</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Para calcular el puntaje promedio del ACQ, se suman todas las respuestas individuales y, si se incluye la medida del VEF1, este valor también se integra en el cálculo. Luego, se divide el total por el número de ítems (preguntas más la medición del VEF1, si está presente). El resultado es el puntaje promedio del ACQ. Los puntajes varían de 0 a 6, con puntajes más bajos que indican un mejor control del asma.</p> </div>

Fuente: -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.

-Picado C, Badiola C, Perulero N, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. Clin Ther. Oct 2008;30(10):1918-31. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.005

Ambas herramientas son valiosas para monitorear la severidad de los síntomas y la calidad de vida relacionada con el asma, proporcionando información útil para ajustar el tratamiento de manera oportuna y personalizada. Las características de cada cuestionario se proporcionan en la **tabla 18**.

Tabla 18. Características de los cuestionarios para la evaluación del control del asma

Medición	Metodología	Características de medición	Comentario
Cuestionario de control del asma (ACQ)	Cinco preguntas sobre los síntomas de la semana anterior más el uso de analgésicos opcionales y el FEV1	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación para el asma bien controlada < 0,5 • Entre 0,5 a 0,99 para el asma parcialmente controlada • ≥ 1, Asma mal controlada. 	Bien validado en adultos y niños a partir de 5 años.
Test de control del asma (ACT)	Cinco preguntas sobre los síntomas, el uso de analgésicos y el control general durante las cuatro semanas anteriores.	<ul style="list-style-type: none"> • Un puntaje de 20 o más sugiere un control adecuado del asma • Un puntaje de menos de 20 indica un control inadecuado del asma 	ACT bien validado en adultos

Adoptado de: British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. Jun. 2024 2019

Aunque estas herramientas son útiles para la autoevaluación y el seguimiento continuo, es importante continuar con las visitas regulares al médico neumólogo. El **especialista en neumología** tiene la capacidad de realizar una evaluación exhaustiva que incluye, pero no se limita a, la revisión de estos cuestionarios en el contexto de un examen clínico detallado, historial del paciente, pruebas de función pulmonar y así ajustar el tratamiento según una visión integral de la condición del paciente⁸³. Estas visitas permiten una interacción directa con el paciente para abordar preocupaciones específicas, evaluar el progreso y discutir estrategias para manejar mejor el asma. Por tanto, aunque los test y cuestionarios son herramientas complementarias importantes, la supervisión y orientación del médico neumólogo son insustituibles para asegurar un control óptimo del asma en adultos⁸⁴.

La frecuencia del monitoreo debe ajustarse según la respuesta del paciente al tratamiento y la ocurrencia de eventos asmáticos. Esto significa que, durante períodos de estabilidad, las mediciones pueden ser menos frecuentes, mientras que, durante períodos de inestabilidad o tras ajustes en la medicación, se deben intensificar las evaluaciones.

Exacerbación del asma

Según las directrices de GINA, los factores de riesgo para las exacerbaciones de asma incluyen una variedad de elementos tanto clínicos como ambientales. Es importante identificar y manejar estos factores para prevenir episodios agudos. Además, resalta la relevancia de la educación del paciente en la técnica adecuada de inhalación y la adhesión al tratamiento prescrito (**tabla 19**).

Tabla 19. Factores de riesgo de exacerbación de asma

Tener síntomas de asma no controlados es un importante factor de riesgo de exacerbaciones	
Factores que aumentan el riesgo de exacerbaciones incluso si el paciente tiene pocos síntomas de Asma	Uso elevado de SABA (≥ 3 frascos de 200 dosis/año asociado a mayor riesgo de exacerbaciones, aumento de mortalidad, especialmente si ≥ 1 frasco por mes)
	GCI inadecuados: GCI no prescritos, mala adherencia o técnica de inhalación incorrecta
	Tabaco, cigarrillos electrónicos, exposición a alérgenos en caso de sensibilización, contaminación del aire
	Principales problemas psicológicos o socioeconómicos.
	FEV1 bajo (especialmente $< 60\%$ del previsto), alta capacidad de respuesta a los broncodilatadores
	Los eosinófilos en sangre elevados elevan el FeNO (en adultos con asma alérgica que toman GCI)
	Alguna vez intubado o en unidad de cuidados intensivos por asma, ≥ 1 exacerbación grave en los últimos 12 meses

Adoptado de: Global Initiative for A. GINA 2024 Report: Global Initiative for Asthma; 2024 [Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>].

Medición y factores asociados para sufrir exacerbación de asma en el adulto

Los elementos que elevan la probabilidad de experimentar exacerbaciones abarcan tener síntomas que no están adecuadamente manejados y un historial de episodios agudos graves.

En la **tabla 2.3**, se detallan los principales factores de riesgo de exacerbación de asma. Estos factores pueden amplificar el riesgo de futuras exacerbaciones, incluso si no se manifiestan de manera concurrente. GEMA 5.4, recomendó en 2024 el uso del cuestionario "Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ)"⁸⁵, que permite determinar el control del asma actual y medir el riesgo futuro. Disponible en el QR o el siguiente link: <https://www.airqscore.com/es/main-page/home.html>.



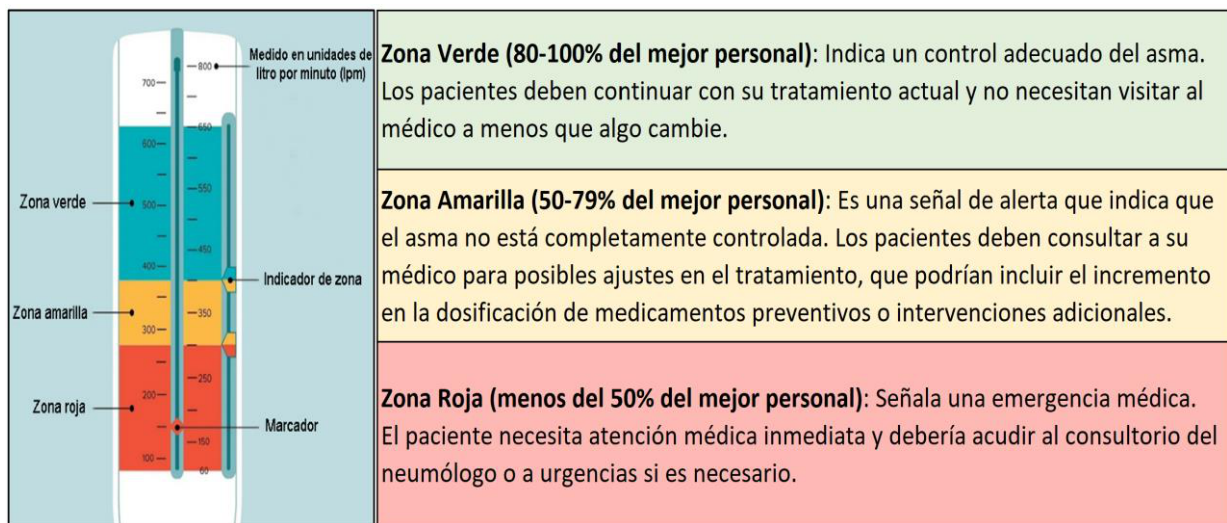
FUNCIÓN PULMONAR EN EL CONTROL DEL ASMA

Uso del medidor de flujo máximo (Peak Flow Meter o flujómetro)

Su uso está plenamente justificado en el manejo del asma, especialmente para el autocontrol por parte del paciente. Permite medir el flujo espiratorio pico (PEF), que es un indicador clave de la función pulmonar y del grado de obstrucción de las vías aéreas. El seguimiento regular del PEF ayuda a los pacientes a abordar su condición de manera proactiva, lo cual es importante para evitar exacerbaciones graves y ajustar el tratamiento según sea necesario (**Tabla 20**). Las especificaciones técnicas de un medidor de flujo máximo, se encuentran en el ANEXO N°1.

Tabla 20. Justificación del Uso del Flujómetro en Autocontrol

Justificación	Evidencia
Detección precoz de exacerbaciones	Los cambios en el PEF pueden preceder a los síntomas de un ataque de asma. Por tanto, el monitoreo regular puede alertar al paciente sobre deterioros en su condición antes de que se manifiesten clínicamente, permitiendo intervenciones tempranas.
Personalización del manejo del asma	Basándose en sus zonas de PEF personalizadas, los pacientes pueden ajustar sus medicamentos conforme a un plan de acción preestablecido, lo cual mejora la autogestión del asma y reduce la dependencia de visitas hospitalarias urgentes.
Evaluación de la efectividad del tratamiento	Registrar el PEF a lo largo del tiempo proporciona información valiosa sobre la efectividad de los medicamentos actuales y la necesidad de ajustes terapéuticos.

Figura 15. Interpretación de Resultados y Acción Recomendada

Ejemplo práctico para el médico: Paciente con un mejor PEF personal de 500 L/min:

Zona Verde: Mediciones consistentemente sobre 400 L/min.
Recomendación: Mantener régimen actual.

Zona Amarilla: Mediciones entre 250 y 399 L/min.

Recomendación: Revisar la técnica del inhalador, considerar un GCI adicional y programar una pronta cita de seguimiento.

Zona Roja: Mediciones por debajo de 250 L/min.

Recomendación: Administrar broncodilatadores de acción rápida y buscar atención médica urgente.

MONITOREO DEL PACIENTE ASMÁTICO

¿Cuál es el intervalo recomendado para la evaluación de un paciente asmático controlado y no controlado?

Las guías GEMA 5.4, GINA y BTS (British Thoracic Society) ofrecen recomendaciones sobre la frecuencia de seguimiento para pacientes asmáticos, tanto controlados como no controlados, aunque el enfoque puede variar ligeramente entre ellas. El objetivo de estas visitas es ajustar el tratamiento, evaluar la adhesión al mismo, identificar y manejar factores desencadenantes y comorbilidades y asegurar un buen control del asma a largo plazo^{54,60,74}.

GEMA y GINA sugieren que los pacientes con **asma no controlada** deben ser evaluados frecuentemente hasta que se logre un control adecuado. Posteriormente pueden evaluarse cada 3 a 12 meses⁸⁶. En casos de **asma bien controlada**, las revisiones pueden espaciarse aún más; a menudo recomendándose también **cada 3-12 meses**.

La guía de la BTS y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), también recomiendan seguimientos regulares, según la severidad y el control del asma. Las revisiones pueden ser más frecuentes en períodos de ajuste de tratamiento o cuando el paciente no está bien controlado⁶⁰

Es importante que los planes de seguimiento sean individualizados por los profesionales de la salud según la situación específica de cada paciente, sus respuestas a los tratamientos y su historia clínica⁸⁷.

¿Cuál es el intervalo recomendado para la evaluación de un paciente asmático adulto tras iniciar un nuevo tratamiento o después de una exacerbación reciente?

Debe realizarse una evaluación temprana después de comenzar cualquier tratamiento nuevo para confirmar su efectividad y ajustar el régimen según sea necesario. En pacientes que han **experimentado una exacerbación reciente**, GINA sugiere una revisión médica en la **primera semana después del episodio** para supervisar su recuperación y mitigar el riesgo de futuras exacerbaciones. Aquellos que **inician tratamiento por primera vez** deben ser evaluados **entre 1 y 3 meses** después de empezar la terapia. Este lapso de tiempo permite a los médicos evaluar la respuesta al tratamiento, revisar la técnica de inhalación y comprobar la adherencia del paciente al tratamiento prescrito⁸⁸⁻⁹⁰.

Remisión del asma

GEMA 5.4 define la Remisión del asma como el estado en el que la actividad de la enfermedad está ausente, ya sea de manera espontánea o como resultado del tratamiento⁷⁸. Este estado se categoriza en dos formas: remisión clínica parcial y remisión clínica completa, según las características mostradas en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Definiciones de remisión parcial y completa

Temas	Remisión clínica parcial	Remisión clínica completa
Definición	La remisión clínica parcial se obtiene cuando ya no es necesario utilizar corticosteroides orales y se cumplen dos de tres criterios:	La remisión clínica completa se obtiene cuando ya no es necesario utilizar corticosteroides orales y se cumplen los tres criterios:
Criterios	Ausencia de síntomas de asma	Ausencia de síntomas de asma
	Ausencia de exacerbaciones o ataques de asma	Ausencia de exacerbaciones o ataques de asma
	Función pulmonar estable	Función pulmonar estable
Tiempo	Durante al menos 12 meses	Durante al menos 12 meses
Puntuaciones	Puntuación de la prueba de control del asma de 20/25 a 25/25	Puntuación de la prueba de control del asma de 20/25 a 25/25
	Puntuación del cuestionario de control del asma <1,5	Puntuación del cuestionario de control del asma <1,5

Fuente: Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;

Se ha comprobado que hasta un 37% de los pacientes con asma pueden alcanzar la remisión cuando se combina el uso de GCI con terapia biológica⁹¹.

Es importante aclarar que la remisión del asma no significa modificar o curar la enfermedad, ya que esto último implicaría revertir por completo el proceso patológico hasta un estado completamente normal y sin evidencias de enfermedad. En cambio, la remisión se caracteriza por una ausencia prolongada y estable de síntomas, a diferencia del control del asma, que se enfoca en minimizar los síntomas recientes y gestionar los riesgos de exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar.

En la remisión, se observa no solo la falta de síntomas, sino también la eliminación de las exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides sistémicos y la estabilización de la función pulmonar, idealmente sin inflamación^{92,93}.

Gracias a los avances recientes en tratamientos, especialmente con agentes biológicos, la meta terapéutica para muchos pacientes ha evolucionado desde el simple control del asma hasta la posibilidad de alcanzar la remisión.

Tabla 22. PICO 07: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuál es la clasificación del asma en el paciente adulto?	
<p>La correcta clasificación y control del asma son pilares esenciales en la práctica clínica para su manejo óptimo, garantizando una intervención terapéutica personalizada y eficaz. Identificar la categoría de gravedad del asma - como intermitente, persistente leve, moderada, o grave - posibilita la selección y ajuste preciso de las estrategias de tratamiento, desde medicamentos de control hasta intervenciones para manejar exacerbaciones. Un enfoque proactivo en el monitoreo y control del asma, a través de evaluaciones regulares de la función pulmonar y el seguimiento de síntomas, permite la detección temprana de cualquier deterioro en el control del asma. Esto facilita intervenciones oportunas para prevenir exacerbaciones graves y hospitalizaciones, mejorando significativamente la calidad de vida del paciente. La adopción de estas buenas prácticas clínicas, en línea con las directrices actualizadas de las guías revisadas, es crucial para el manejo efectivo del asma en todos los niveles de atención médica.</p>	
<p>Implementación de un Enfoque Escalonado en el Tratamiento</p> <p>Basado en la clasificación inicial y el control continuo del asma, es recomendable adoptar un enfoque escalonado para la terapia. Esto implica ajustar la intensidad del tratamiento al grado de control del asma, incrementándolo o reduciéndolo según sea necesario. Este método flexible asegura que los pacientes reciban la cantidad mínima de medicación necesaria para mantener el control del asma,</p>	R1

<p>reduciendo así los riesgos de efectos secundarios y optimizando la eficacia del tratamiento.</p>	
<p>Uso Regular de Cuestionarios para Monitorear el Control del Asma</p> <p>Integrar herramientas validadas como el Test de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) y el Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) en la práctica clínica regular, ofrece una forma cuantitativa y cualitativa de evaluar el control del asma. Se recomienda aplicar estos cuestionarios durante las visitas de seguimiento para capturar una visión detallada del impacto del asma en la vida diaria del paciente, así como identificar riesgos potenciales de exacerbaciones futuras. La información obtenida debe utilizarse para ajustar el tratamiento y diseñar estrategias de manejo de manera proactiva, asegurando una intervención temprana cuando se detecta un control inadecuado del asma.</p> <p>Se recomienda realizar estas encuestas cada 3 a 6 meses en pacientes con asma controlada y más frecuentemente en aquellos cuyo control es subóptimo o ha cambiado su tratamiento recientemente^{94,95}.</p>	<p>R2</p>
<p>Educación Continua del Paciente y Adherencia al Tratamiento</p> <p>Educar a los pacientes sobre la naturaleza de su enfermedad, la importancia de la clasificación correcta y cómo esta influye en su plan de tratamiento es esencial. La instrucción debe incluir la correcta técnica de inhalación, la identificación y manejo de desencadenantes del asma, y la importancia de adherirse al plan de tratamiento prescrito. Fomentar el autocontrol y la participación del paciente en el manejo de su asma puede llevar a un mejor control de los síntomas y una reducción de las exacerbaciones.</p>	<p>R 3</p>
<p>Uso del Medidor de flujo máximo</p> <p>Para pacientes con asma estable, se recomienda medir el flujo espiratorio máximo diariamente y registrar los valores al menos una vez por semana. En situaciones donde el asma no está bien controlada, las mediciones deben ser más frecuentes, posiblemente varias veces al día, dependiendo de la severidad y las recomendaciones del médico.</p>	<p>R 4</p>

<p>Los medidores de flujo máximo deben ser reemplazados cada dos años para asegurar precisión y fiabilidad en las mediciones. Existen versiones electrónicas de estos dispositivos que ofrecen la ventaja de almacenar automáticamente los resultados y facilitar el seguimiento a largo plazo. Para integrar aún más la tecnología en la gestión del asma, se pueden utilizar aplicaciones móviles (Google Play y App Store), que permiten medir y registrar el flujo de aire de manera digital y proporcionan una herramienta accesible y conveniente para los pacientes. Esta práctica no solo mejora el autocontrol del asma, sino que también permite una comunicación más efectiva y basada en datos entre el paciente y los profesionales de la salud.</p>	
<p>¿Con qué frecuencia se debe revisar al paciente con asma?</p> <p>Es una buena práctica realizar revisiones periódicas a los pacientes con asma para monitorear la eficacia del control de sus síntomas, identificar factores de riesgo, detectar posibles exacerbaciones y evaluar la respuesta a cambios en el tratamiento. Se recomienda que, tras el inicio o ajuste de un tratamiento, la revisión inicial sea dentro de las primeras semanas, dado que las mejoras en los síntomas y la función pulmonar suelen ser evidentes en los primeros días. Sin embargo, el beneficio completo del tratamiento puede tardar entre 3 a 4 meses en manifestarse plenamente. En casos de asma grave o crónicamente subtratada, puede ser necesario un período de seguimiento más prolongado para lograr una mejora significativa. Este enfoque garantiza una monitorización continua y adaptativa, promoviendo un manejo más efectivo y seguro del asma.</p>	<p>BPC 1</p>
<p>Remisión del asma</p> <p>Es una buena práctica, en pacientes con asma controlada, considerar la evaluación de la remisión clínica y completa como parte de las revisiones periódicas. Esto puede incluir la reducción gradual del tratamiento bajo supervisión médica, con el objetivo de determinar si el paciente puede mantener un control adecuado de la enfermedad sin la necesidad de medicación activa. Este enfoque cuidadoso y supervisado permite identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de una</p>	<p>BPC 2</p>

menor carga de tratamiento, minimizando los riesgos asociados con la medicación a largo plazo y promoviendo una gestión más equilibrada y personalizada del asma.	
---	--

8. ¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL ASMA DISPONIBLES EN PERÚ Y CUÁL ES SU NIVEL DE ACCESIBILIDAD DENTRO DEL SISTEMA DE SALUD?

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

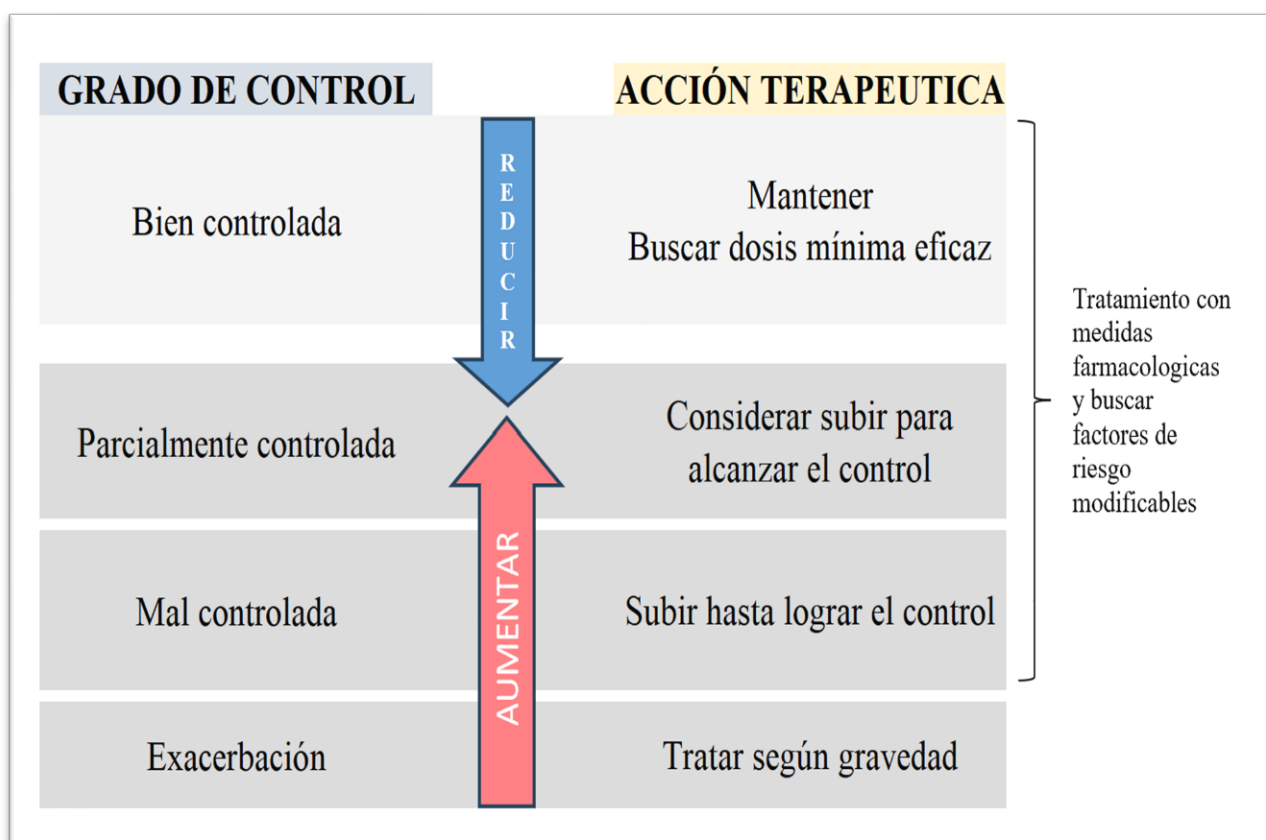
El tratamiento farmacológico del asma en adultos debe seguir un plan específico e individualizado, ajustado a las necesidades y características particulares de cada paciente, según la frecuencia y severidad de los síntomas, así como la respuesta individual a los medicamentos⁹¹. Este plan debe ser elaborado y revisado regularmente por un profesional de la salud, asegurando que se adapte a los cambios en el estado clínico del paciente y a su nivel de control del asma. Es crucial que el paciente esté plenamente informado y comprometido con su plan de tratamiento, comprendiendo la importancia de adherirse a las indicaciones y de comunicar cualquier variación en sus síntomas⁹⁶.

El abordaje farmacológico del asma se realiza mediante un esquema de tratamiento escalonado, lo que implica ajustar la intensidad y combinación de la medicación en función del control de los síntomas diarios⁹⁷. Si los síntomas no están bien controlados, se incrementará la intensidad del tratamiento progresivamente hasta alcanzar un adecuado manejo. Este enfoque escalonado permite maximizar la efectividad del tratamiento minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios, con una gestión más segura y efectiva del asma⁹⁸. Debe realizarse la monitorización continua del control del asma, pues permite realizar ajustes oportunos en el tratamiento, asegurando que cada paciente pueda alcanzar y mantener un control óptimo de su condición⁹⁹.

El tratamiento a largo plazo del asma tiene como **metas principales** controlar eficazmente los síntomas y reducir el riesgo de futuras complicaciones graves, como muerte por asma, exacerbaciones agudas, restricciones duraderas al flujo de aire y efectos adversos relacionados con el tratamiento¹⁰⁰. También hay que reconocer y tomar en cuenta los objetivos específicos del paciente en relación con el manejo y tratamiento de su asma¹⁰¹.

La GEMA 5.4 enfatiza la importancia de una evaluación periódica durante el tratamiento del asma, destacando cómo los factores relacionados con el tratamiento deben ajustarse en función de estos exámenes regulares ej. intensificar o reducir la medicación basada según frecuencia y severidad de síntomas, o en respuesta a tratamientos previos. (**Figura 16**).

Figura 16. Modificación del tratamiento en función de la evaluación periódica del control



Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [disponible en: <https://www.separ.es/node/1827>].

Cuando un paciente con asma ha logrado mantener su condición bajo control durante al menos **tres meses consecutivos**, es posible considerar una reducción gradual en el tratamiento de mantenimiento. Este enfoque cuidadoso tiene como objetivo identificar la menor cantidad de medicación necesaria para mantener el asma controlada de manera efectiva, sin comprometer la salud del paciente.

MANEJO DEL ASMA BASADO EN CONTROL PERSONALIZADO

El manejo del asma en adultos mediante un enfoque de control personalizado implica un modelo dinámico y adaptativo que se centra en las necesidades individuales de cada paciente¹⁰². Este enfoque se basa en una evaluación continua de los síntomas y el control del asma, permitiendo ajustes regulares en el tratamiento para optimizar la respuesta del paciente. Inicialmente, se realiza una **evaluación** detallada del paciente, que incluye la confirmación del diagnóstico, el control de los síntomas, el estudio de las comorbilidades asociadas y la educación del paciente¹⁰³. Basado en esta evaluación, se prescribe **un plan de tratamiento** que incluye los medicamentos para el asma, estrategias no farmacológicas y estrategias de manejo de desencadenantes^{98,104}.

Por último, se establecerá **revisiones** periódicas para monitorear la eficacia del tratamiento y la adherencia del paciente. Durante estas revisiones, se ajusta el plan de tratamiento según sea necesario, con el objetivo de mantener o mejorar el control del asma. Este ciclo de revisión, ajuste y evaluación continua a lo largo de la vida del paciente, adaptándose a cambios en su condición de salud, estilo de vida y preferencias personales, aseguran un manejo eficaz y personalizado del asma^{88,97,105}

Figura 17. Manejo personalizado del asma en adultos



Adaptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

CATEGORÍAS DE MEDICAMENTOS PARA EL ASMA.

Las guías GINA y GEMA 5.4 clasifican las opciones farmacológicas para el tratamiento a largo plazo del asma en dos categorías principales: medicamentos de alivio o rescate y medicamentos de control o mantenimiento^{15,54}. En la **tabla 23**, se proporciona las principales diferencias.

Los **medicamentos de alivio o rescate** están diseñados para actuar rápidamente y aliviar los síntomas de forma inmediata durante un episodio agudo de asma¹⁰⁶.

Los **medicamentos de control o mantenimiento** se utilizan para prevenir la aparición de síntomas y reducir la frecuencia y severidad de los ataques de asma. Estos medicamentos, que deben tomarse regularmente, incluyen GCI, ARLT, LABA, entre otros ¹⁰⁷. Su objetivo es mantener el control a largo plazo de la enfermedad, reduciendo la inflamación crónica y la hiperreactividad de las vías respiratorias.

Tabla 23. Categorías de medicamentos para el tratamiento de asma

	Medicamentos de alivio o rescate	Medicamentos de mantenimiento o control
Objetivo	Alivio necesario de síntomas irruptivos, incluso durante el empeoramiento del asma o exacerbaciones.	Medicamentos dirigidos a ambos dominios del control del asma (control de síntomas y riesgo futuro)
Tiempo de uso	*Se recomiendan para prevención a corto plazo de la broncoconstricción inducida por ejercicio. *Usados durante un ataque de asma para alivio rápido.	Usados diariamente, según prescripción médica
Medicamentos	-Beta agonistas de acción corta (SABA) -Antimuscarínicos de acción corta (SAMA) -Corticoide inhalado + Beta agonistas de acción corta (GCI-SABA) - Corticoide inhalado + Beta agonistas de acción rápida y larga (GCI-Formoterol). -Corticoides sistémicos.	- Corticoide inhalado (GCI) - Corticoide inhalado + Beta agonistas de acción rápida y larga (GCI-Formoterol). Corticoide inhalado + Beta agonistas de acción larga sin acción rápida (GCI-LABA) -Antagonistas de receptores de leucotrienos (ARLT) - Antimuscarínicos de acción larga (LAMA) -Anticuerpos monoclonales
Impacto en el Manejo del Asma	No previenen síntomas a largo plazo, solo ofrecen alivio temporal	Clave para el manejo a largo plazo del asma, reducen la necesidad de medicamentos de rescate, controlan síntomas, previenen crisis y remodelación.
Escalones terapéuticos	1	2 al 6
En inglés AIR (Terapia de mantenimiento y alivio)	GCI-formoterol en dosis bajas, cuando se presentan síntomas y antes del ejercicio o exposición a alérgenos	
En inglés MART (terapia de mantenimiento y alivio)	El paciente también recibe un tratamiento de control de mantenimiento (GCI-formoterol diario o dos veces al día)	

Fuente: Propia

MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO DEL ASMA EN EL PERÚ

En Perú, el manejo del asma enfrenta ciertos desafíos relacionados con la disponibilidad de medicamentos, en particular aquellos que son más innovadores o avanzados y que comúnmente se encuentran en mercados extranjeros¹⁰⁸. Este acceso limitado puede deberse a varios factores, incluyendo la regulación farmacéutica, los costos de los medicamentos y las políticas de importación^{109,110}.

Para facilitar a los profesionales de la salud el acceso a información actualizada sobre los medicamentos disponibles para el asma hasta el año 2024, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de las principales fuentes oficiales. Esta búsqueda incluyó la consulta de sitios web del Ministerio de Salud (MINSA), la Seguridad Social (EsSalud), así como de las principales cadenas de farmacias privadas de alcance nacional en Perú. Los resultados de esta investigación están disponibles para consulta a través del DOI: [10.6084/m9.figshare.25719330.v1](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25719330.v1), permitiendo a los profesionales verificar y revisar los medicamentos para el asma que están oficialmente accesibles en el país. Esta iniciativa proporciona una herramienta esencial para la adecuada gestión del asma.

Tabla 24. Medicamentos disponibles en el Perú para el manejo del asma en adultos hasta mayo 2024.

MÉDICAMENTO	MINSA/ESSALUD	EPS (ENTIDADES PRESTADORAS DE SALUD)
GCI		
Budesonida (100 y 200 mcg/dosis)		x
Beclometasona dipropionato (50 y 250 mcg/dosis)		x
Fluticasona (125 y 250 mcg/dosis)		x
GCI + LABA		
Budesonida/Formoterol (160/4,5mcg/dosis)	x**	x
Budesonida/Formoterol (80/4,5mcg/dosis)	x**	x
Fluticasona propionato/Salmeterol (250mcg + 25mcg y 125mcg + 25mcg/dosis)	x	x

Beclometasona + formoterol (100/6 mcg/dosis)		x
Fluticasona + Vilanterol (100/25 mcg/dosis y 200/25 mcg/dosis)		x
LAMA + LABA		
Tiotropio/Olodaterol (2,5 mcg+2,5 mg/dosis)		X
Indacaterol/Glicopirronio (110ug + 50ug)		X
LAMA		
Tiotropio bromuro (2,5mcg/dosis)		X
SABA		
Salbutamol (100 mcg/dosis y 5 mg/mL)		X
SAMA		
Bromuro de ipratropio (20 mcg/dosis)		X
TERAPIA BIOLÓGICA		
Omalizumab	x**	x
Benralizumab		x
Tezepelumab	Aprobado por DIGEMID, no disponible en mercado peruano.	
Antileucotrienos		
Montelukast	x	x

**En algunos hospitales en adquisición por intermedio de comité farmacológico.
Fuente: Petitorio único de medicamentos esenciales para el sector salud – Perú.
Petitorios farmacológicos de EPS referenciales.

Sin embargo, no todos los medicamentos necesarios están disponibles en los petitorios farmacológicos oficiales del MINSA o ESSALUD. Algunos medicamentos que no se encuentran en estas listas del sector público pueden ser obtenidos a través del sector privado, incluyendo EPS (Entidades Prestadoras de Salud)¹¹⁰. Esta opción, aunque útil, a menudo implica un costo más alto y no viable para pacientes con recursos limitados.

La disponibilidad de medicamentos en farmacias privadas también puede variar significativamente, lo que requiere que tanto médicos como pacientes estén constantemente informados sobre dónde y cómo pueden acceder a los tratamientos necesarios.

Por último, en el sector público aún se siguen considerando fármacos desfasados con las indicaciones de las principales guías de manejo del asma a nivel mundial. Un ejemplo de ello, es el uso de aminofilina y teofilina, que se debería considerar retirar de su petitorio de manejo del asma, en línea con las

recomendaciones actuales de las guías GINA y GEMA 5.4 que no recomiendan su uso debido a su ventana terapéutica estrecha, perfil de efectos secundarios (palpitaciones, trastornos gastrointestinales y alteraciones del sueño) y menor efectividad en comparación con otras opciones terapéuticas más modernas y seguras.

Broncodilatadores

A) β 2-agonistas

Los agonistas β 2-adrenérgicos estimulan los receptores β 2-adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias, provocando así la relajación de los músculos y la consiguiente dilatación de los bronquios, o broncodilatación¹¹¹. Los agonistas β 2 de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés), como el salbutamol y la terbutalina, actúan rápidamente y su efecto dura poco tiempo¹¹². Por otro lado, los agonistas β 2 de acción prolongada (LABA) se clasifican en tres tipos según su velocidad de acción y duración: el formoterol, que actúa rápidamente y mantiene su efecto durante 12 horas; el salmeterol, de acción más lenta pero prolongada; y los de última generación como el Vilanterol y el Indacaterol, que tienen un inicio rápido de acción y una duración de más de 24 horas^{78,113}.

Es crucial que los LABA y los β 2-agonistas de acción ultra prolongada se administren siempre en combinación con GCI. En situaciones de emergencia, tanto los LABA como el formoterol, usados en conjunto con un GCI, pueden funcionar como medicamentos de rescate debido a su capacidad para proporcionar alivio rápido. Estos son considerados agonistas plenos, alcanzando en dosis altas una eficacia de broncodilatación superior al 95%^{113,114}.

En el Perú, la disponibilidad de SABA está algo limitada, siendo el **salbutamol** el único medicamento de esta clase ampliamente accesible en el país. Otros agentes comúnmente utilizados en otros países, como la terbutalina, no están disponibles en nuestro país, lo que restringe las opciones de tratamiento.

El **fenoterol**, que fue una opción terapéutica en el pasado, fue retirado del mercado peruano en el año 2020, mediante Resolución Directoral N° 5440 emitida por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del MINSA. Esta medida se tomó debido a preocupaciones asociadas con su seguridad y efectos secundarios.

Los LABA como el **Salmeterol, Olodaterol, Indacaterol y Formoterol**, se encuentran disponibles en el Perú, en combinaciones con GCI o anticolinérgicos y no en monoterapia.

B) Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos son una clase importante de broncodilatadores que actúan inhibiendo la broncoconstricción causada por la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos en las vías respiratorias. Entre los anticolinérgicos destaca el **bromuro de ipratropio**, agente de acción corta, cuyo efecto dura aproximadamente ocho horas¹¹⁵, aunque el inicio de su acción sea un poco más lento en comparación con los SABA. Es por ello una alternativa viable para la medicación de rescate, especialmente en pacientes con contraindicaciones para el uso de β 2-agonistas¹¹⁶.

Además, existen los LAMA, de última generación que pueden encontrarse solos o en combinación con LABA, ej. **Indacaterol con Glicopirronio y Olodaterol con Tiotropio**. Estas combinaciones ofrecen un enfoque dual al tratamiento, proporcionando tanto un alivio rápido como un control prolongado de síntomas, lo que resulta en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes

Tabla 25. Características de los B2 agonistas y anticolinérgicos en el tratamiento del asma.

Clase de Medicamento	Nombre del Medicamento	Tiempo de inicio	Duración de acción
GCI + LABA	Budesonida/Formoterol	3 - 5 minutos	12 horas
	Fluticasona propionato/salmeterol	20 - 45 minutos	12 horas
LAMA + LABA	Tiotropio/Olodaterol	30 minutos/ 5 minutos	24 horas
	Indacaterol/Glicopirronio	5 minutos/ 30 minutos	12 - 24 horas
LAMA	Tiotropio	30 minutos	24 horas
SABA	Salbutamol	3 - 5 minutos	4 - 6 horas
SAMA	Bromuro de ipratropio	15 - 30 minutos	6 - 8 horas

Adoptado: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

Medicación anti inflamatoria en el asma

A) Corticosteroides

Los GCI son fundamentales como agentes antiinflamatorios en el tratamiento del asma, siendo esenciales en cada etapa del manejo de esta condición. Al interactuar con sus receptores intracelulares, los GCI desencadenan una serie de cambios tanto en el citoplasma —mediante mecanismos que incluyen la modulación del factor nuclear kappa-B— como en el núcleo celular¹¹⁷. Una vez dentro del núcleo, el complejo corticosteroide-receptor se une a los elementos de respuesta a los glucocorticoides ubicados en el ADN, lo cual resulta en la estimulación de la transcripción de ciertos genes y la inhibición de otros. Este mecanismo de acción permite que los GCI tengan un impacto amplio y significativo en la regulación de la inflamación¹¹⁸.

Los GCI se utilizan para controlar la inflamación bronquial. Su uso suele estar condicionado a situaciones en las que el paciente requiere también de un broncodilatador de acción rápida. A partir del segundo escalón hasta el sexto escalón, los GCI se administran de manera rutinaria y continua como parte del tratamiento de mantenimiento, con el objetivo de controlar la inflamación de manera constante y prevenir exacerbaciones⁷⁸.

En casos de asma grave, la inflamación bronquial puede alcanzar niveles tan altos que incluso dosis elevadas de GCI pueden resultar insuficientes para controlar la enfermedad. Adicionalmente, algunos pacientes presentan una cierta resistencia a la acción de los corticosteroides, especialmente aquellos con inflamación no tipo T2 (no-T2)¹¹⁹.

Entre los medicamentos disponibles se encuentran la **Budesonida**, la **Beclometasona** y la **Fluticasona**, ampliamente utilizadas debido a su capacidad para reducir la inflamación en vías respiratorias y mejorar síntomas. Además, los pacientes pueden beneficiarse de combinaciones de medicamentos, como la **Fluticasona propionato con Salmeterol** y **Budesonida con Formoterol**. Estos últimos son tratamientos combinados que no solo ayudan a controlar la inflamación, sino que también actúan como broncodilatadores de larga duración, proporcionando alivio continuo y previniendo las exacerbaciones del asma.

Tabla 26. Medicamentos y dosificación de los GCI en el tratamiento de asma

Clase de Medicamento	Nombre del Medicamento	Dosis Baja (mcg/dosis)	Dosis Media (mcg/dosis)	Dosis Alta (mcg/dosis)	Tiempo de acción
GCI	Budesonida	200–400	>400–800	>800 - 1600	24 horas
	Beclometasona dipropionato	200–500	>500–1000	>1000	24 – 48 horas
	Fluticasona propionato	100 – 250	>250– 500	>500 – 1000	24 horas

Fuente: Propia

Antagonistas de los receptores de leucotrienos (antileucotrienos)

Los ARLT como el Montelukast actúan inhibiendo la acción de los leucotrienos específicos, LTC₄ y D₄, que juegan un papel crucial en la cadena inflamatoria del asma, con efecto anti inflamatorio moderado. Según las guías clínicas actuales, estos medicamentos son recomendados para el manejo del asma de varias maneras¹²⁰: a) como monoterapia en el paso 2 del tratamiento del asma, como alternativa para pacientes que buscan un régimen de tratamiento más simple o que no toleran bien otros anti inflamatorios como los GCI y b) en etapas más avanzadas de la enfermedad, en combinación con GCI, para un control adicional de la inflamación y síntomas asmáticos¹²¹.

Medicación biológica en el asma

Los tratamientos biológicos para el asma constituyen un avance significativo en el manejo de casos severos que no responden bien a los tratamientos convencionales. Están diseñados para actuar sobre componentes específicos del sistema inmunológico que contribuyen a la inflamación y la hiperreactividad bronquial característica del asma.

Los medicamentos biológicos comúnmente utilizados incluyen anticuerpos monoclonales que se dirigen a diferentes citocinas o receptores inmunitarios. Por ejemplo, algunos medicamentos se enfocan en bloquear la interleucina-5 (IL-5) o el receptor de la IL-5, que participan en la activación y supervivencia de eosinófilos, importantes en la inflamación asmática. Otros se dirigen al receptor de interleucina-4 (IL-4R), que modula la vía de las interleucinas IL-4 y IL-13, ambas críticas en la respuesta alérgica y la inflamación.

En Perú, **Omalizumab** está disponible actualmente para el tratamiento del asma severa alérgica. Es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la inmunoglobulina E (IgE), molécula clave en la cascada de reacciones alérgicas. Al unirse a la IgE, Omalizumab previene la interacción de ésta con los receptores en las células inmunitarias, reduciendo así la liberación de mediadores inflamatorios y síntomas asmáticos. Este mecanismo de acción lo hace especialmente efectivo en pacientes con asma alérgica severa, donde los alérgenos específicos desencadenan exacerbaciones frecuentes y severas. La dosis depende del peso y el nivel de inmunoglobulina E basal del paciente.

El **Benralizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado, utilizado en el tratamiento del asma severa eosinofílica. Produce inhibición selectiva del receptor interleucina-5 (IL-5) alfa, mecanismo crucial en la supervivencia y maduración de los eosinófilos, células implicadas en la inflamación asmática¹²². Al unirse a este receptor en los eosinófilos y células basófilas, induce la apoptosis celular mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con reducción significativa de eosinófilos en sangre y tejidos pulmonares. Se aplica mediante inyección subcutánea. Alcanza concentración máxima entre 3 a 7 días. Su vida media es aproximadamente de 15 a 19 días, lo que permite su indicación cada 4 a 8 semanas después de las tres primeras dosis iniciales, que se administran

con 4 semanas de diferencia¹²³. Su eliminación es principalmente a través de catabolismo peptídico en pequeños péptidos y aminoácidos, un proceso común para los anticuerpos monoclonales. Esta modalidad de eliminación ayuda a minimizar la variabilidad interindividual en la respuesta al medicamento y optimizar la eficacia del tratamiento.

Eventos adversos de medicamentos para el manejo del asma

El tratamiento del asma, aunque esencial para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida, no está exento de posibles eventos adversos (**tabla 27**). Los GCI comúnmente usados, pueden provocar candidiasis oral o disfonía. Los broncodilatadores como los LABA, a veces ocasionan taquicardia o temblores. Los tratamientos sistémicos, como los corticosteroides orales, tienen el riesgo de provocar osteoporosis y alteraciones en el metabolismo glucémico. Los pacientes deben estar bien informados sobre estos riesgos y mantener una comunicación abierta con sus médicos para gestionar efectivamente cualquier efecto secundario que surja.

Tabla 27. Resumen de Eventos Adversos Asociados con Medicamentos Utilizados en el Tratamiento del Asma

Clase de Medicamento	Efectos Adversos Comunes	Efectos Adversos Menos Comunes	Efectos Adversos Raros
β2-agonistas	- Temblores	- Palpitaciones	- Arritmias cardíacas
	- Ansiedad	- Calambres musculares	- Hipokalemia
Anticolinérgicos	- Boca seca	- Dolor de cabeza	- Glaucoma
	- Irritación de garganta	- Estreñimiento	- Dificultades urinarias
Corticosteroides (inhalados)	- Candidiasis oral	- Ronquera	- Supresión adrenal
	- Tos	- Irritación de garganta	- Cataratas, aumento de la presión ocular -Osteoporosis
Antagonistas de los receptores de leucotrienos	- Dolor abdominal	- Elevación de enzimas hepáticas	- Vasculitis de Churg-Strauss (síndrome de hipereosinofilia)
	- Dolor de cabeza	- Alteraciones del sueño	
Agentes Biológicos	- Reacciones en el sitio de inyección	- Dolor de cabeza	- Reacciones anafilácticas
	- Fatiga	- Infecciones del tracto respiratorio superior	- Reducción de plaquetas

Fuente propia

Tabla 28. PICO 08: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
<p>¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos para el asma disponibles en Perú y cuál es su nivel de accesibilidad dentro del sistema de salud?</p>	
<p>La problemática en torno al acceso a tratamientos farmacológicos para pacientes asmáticos en Perú es compleja y multifacética. Aunque existen diversos medicamentos disponibles, desde GCI hasta terapias biológicas avanzadas, los desafíos en cuanto a su accesibilidad en el sistema de salud son significativos. Estos desafíos incluyen la variabilidad en la cobertura de seguro, diferencias en la disponibilidad de tratamientos entre áreas urbanas y rurales, y la falta de conocimiento tanto de pacientes como de profesionales de la salud sobre las opciones de tratamiento más efectivas y actuales. Este escenario puede resultar en una gestión subóptima del asma, exacerbaciones frecuentes y un deterioro en la calidad de vida de los pacientes.</p>	
<p>Educación Continua sobre Tratamientos disponibles</p> <p>Es una buena práctica implementar programas de educación continua para profesionales de la salud, enfocándose en las opciones de tratamiento más recientes y efectivas para el asma. Estos programas deben asegurar que la información sea actualizada de manera regular y que esté ampliamente accesible a todos los niveles de atención, desde el primer nivel hasta especialistas en neumología. La educación debe incluir no solo el conocimiento de los tratamientos farmacológicos actuales, sino también el manejo de comorbilidades, nuevas tecnologías en monitoreo del asma y enfoques personalizados en el tratamiento. Además, se debe fomentar la formación en la interpretación crítica de la evidencia científica y en la aplicación de guías clínicas actualizadas, garantizando que los profesionales de la salud puedan ofrecer la mejor atención posible a sus pacientes.</p>	<p>BPC 1</p>
<p>Integración y Fortalecimiento de la Atención Primaria en el Manejo del Asma</p> <p>Es necesario fortalecer el papel de la atención primaria en el manejo integral del asma, garantizando que los pacientes reciban un</p>	<p>BPC 2</p>

<p>diagnóstico temprano y un seguimiento continuo y adecuado. Para lograr esto, es fundamental que los profesionales de la atención primaria estén equipados con las herramientas necesarias, incluyendo acceso a espirometría, guías clínicas actualizadas y formación en la interpretación y manejo del asma según los últimos estándares. Además, se debe fomentar la capacitación continua del personal en la identificación de signos de asma no controlada, la adecuación del tratamiento y la implementación de planes de acción personalizados para el paciente.</p> <p>La atención primaria debe funcionar como el primer punto de contacto, asegurando no solo el tratamiento inicial, sino también la educación del paciente y la identificación de factores de riesgo que puedan afectar el control del asma. Es importante establecer un sistema eficiente de referencia y contrarreferencia con especialistas en neumología para los casos que requieran una evaluación más detallada o manejo avanzado. Al integrar estas prácticas, se promueve un manejo más accesible, equitativo y efectivo del asma, optimizando los resultados de salud y mejorando la calidad de vida de los pacientes en todos los niveles de atención.</p>	
<p>Promoción de la Equidad en el Acceso al Tratamiento del Asma</p> <p>Urge desarrollar e implementar políticas que promuevan la equidad en el acceso a los tratamientos para el asma, independientemente de la ubicación geográfica o situación socioeconómica de los pacientes. Estas políticas deben incluir la expansión de la cobertura de medicamentos para el manejo del asma dentro de los diferentes subsistemas de salud peruanos, garantizando que tanto medicamentos de alivio como de control, estén disponibles y asequibles para todos los pacientes. Estos medicamentos no deben estar limitados por su costo, sino según su necesidad, determinada por la severidad de los casos.</p> <p>Se deben implementar programas específicos que aseguren la disponibilidad continua de estos medicamentos en todas las regiones del país, incluyendo áreas rurales y de difícil acceso; ej. creación de</p>	<p>BPC</p> <p>3</p>

redes de distribución más efectivas, establecimiento de farmacias comunitarias en zonas alejadas y capacitación de personal local en gestión y suministro medicamentos.

Estas políticas deben estar acompañadas de iniciativas educativas dirigidas tanto a los profesionales de la salud como a la población general, para aumentar la conciencia sobre el derecho al acceso equitativo a tratamientos efectivos y cómo acceder a estos recursos.

9. EN PERSONAS ADULTAS CON ASMA INTERMITENTE ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?

MANEJO FARMACOLÓGICO ESCALONADO DEL ASMA

ASMA INTERMITENTE

El asma intermitente es una forma leve de asma caracterizada por síntomas que aparecen de forma esporádica y son breves, aunque a menudo intensos. Según la clasificación del asma en la **tabla 16** (Pico 7), el asma intermitente corresponde al primer escalón de tratamiento tanto en las directrices de GEMA 5.4 como en las de GINA. Este nivel inicial de manejo se centra en el uso de medicación de alivio rápido, como los broncodilatadores de acción corta, que se administran según sea necesario para controlar los episodios de sibilancias, dificultad respiratoria, y otros síntomas asmáticos.

El **objetivo** del tratamiento en esta etapa es mantener un control óptimo de los síntomas con la menor cantidad de medicación posible, permitiendo a los pacientes llevar una vida normal y activa sin restricciones significativas debido al asma.

¿Cuáles serían las consideraciones para el cambio de tratamiento de SABA a GCI/SABA en el asma intermitente?

A pesar de que GEMA 5.4 recomienda un uso individualizado del agonista β_2 de acción corta (SABA, por ejemplo, salbutamol), limitado a aquellos pacientes con síntomas leves que no superen las dos veces al mes y sin episodios nocturnos, además de requerir una función pulmonar normal y ausencia de exacerbaciones en el último año. El GEG **no recomienda** el uso individualizado de SABA basándose en la evidencia actual^{78,124}. Esta recomendación busca prevenir la percepción errónea de que los pacientes con asma leve no se beneficiarían del uso de glucocorticoides inhalados (GCI). Además, el uso excesivo de SABA,

definido como el consumo de tres o más cartuchos al año, se ha asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones graves¹²⁵. Por lo tanto, nuestro objetivo es evitar la dependencia del SABA como tratamiento principal del asma, promoviendo un enfoque más integral y preventivo en el manejo de esta condición

Reducción de exacerbaciones: Estudios han mostrado que el uso de ICS-formoterol, incluso en pacientes que utilizaban SABA con poca frecuencia, reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones graves comparado con el uso solo de SABA¹²⁶. Un análisis encontró que incluso un solo día de incremento en el uso de ICS-formoterol según necesidad puede reducir el riesgo de exacerbaciones graves a corto plazo¹²⁷.

Priorización de la independencia de SABA: GINA enfatiza la importancia de evitar que los pacientes dependan exclusivamente del SABA, promoviendo el uso de ICS desde el inicio del tratamiento para evitar aumento en la mortalidad y reducción de riesgos⁷⁴.

Control inadecuado: Si un paciente necesita usar un inhalador de SABA (agonista β_2 de acción corta) más de dos veces al mes para controlar sus síntomas de asma (esto no incluye el uso preventivo antes del ejercicio), o si ha tenido exacerbaciones en el último año, o su VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) es menor del 80% del esperado, entonces esto señala que el control del asma es inadecuado^{128,129}. En estos casos, es necesario comenzar una terapia de mantenimiento para mejorar el manejo de la enfermedad y prevenir futuros episodios graves.

TRATAMIENTO EN EL PRIMER ESCALON

El primer escalón se aplica a pacientes que presentan síntomas no más de dos veces por mes y tienen un VEF₁ superior al 80% del valor teórico⁶³. Además, incluye un enfoque de tratamiento escalonado para aquellos pacientes cuya asma se mantiene bien controlada mediante el uso continuo de GCI o antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA) como terapia de mantenimiento⁷⁴.

El primer nivel en el tratamiento del asma involucra el uso de terapias de rescate o a demanda, según se necesite, para aliviar rápidamente los síntomas. Se recomienda principalmente la terapia AIR (anti-inflammatory reliever), que incluye combinaciones de GCI con beta-agonistas de larga duración (LABA), tales como budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol y salmeterol/fluticasona en dosis bajas¹³⁰⁻¹³³.

La combinación budesónida/formoterol actúa más rápidamente que la combinación salmeterol/fluticasona¹³⁰. Además, estudios clínicos han demostrado que la combinación budesónida/formoterol es significativamente más efectiva que el uso exclusivo de salbutamol en la prevención de exacerbaciones graves, reduciendo las visitas a urgencias y las hospitalizaciones hasta en un 65% en comparación con el uso solo de salbutamol

así también ha demostrado una reducción en la necesidad de corticoides orales^{134,135}. La efectividad de este régimen se atribuye a la combinación de efectos antiinflamatorios y broncodilatadores que proporciona un control más integral de la enfermedad.

Alternativamente, y según las necesidades específicas del paciente, se puede optar por el uso separado y a demanda de GCI y SABA, como beclometasona dipropionato o fluticasona en combinación con salbutamol^{78,136}. Esta opción permite ajustar el tratamiento a la variabilidad de los síntomas y mantener un control efectivo, asegurando una rápida respuesta a los brotes de asma sin la necesidad de una medicación constante, adecuándose así a los principios de personalización del manejo del asma (**Figura 18**)

Antes del ejercicio

El ejercicio puede desencadenar síntomas de asma en ciertos individuos, un fenómeno conocido como asma inducida por el ejercicio (AIE)¹³⁷. Para prevenir y manejar estos síntomas, GINA recomienda la administración de una combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada (ICS/LABA), como la budesónida/formoterol, aproximadamente 30 minutos antes de iniciar la actividad física⁷⁴. Esta combinación proporciona tanto un efecto antiinflamatorio como broncodilatador, ofreciendo protección contra la constricción bronquial durante el ejercicio. Como alternativa, especialmente para aquellos que requieren una intervención más inmediata o para eventos de ejercicio esporádicos, se puede utilizar glucocorticoides inhalados en conjunto con salbutamol, administrándose 15 minutos antes del ejercicio. Esta opción asegura una rápida acción broncodilatadora, adecuada para contrarrestar los síntomas agudos asociados con el AIE¹³⁸

Figura 18. Escala terapéutica del asma intermitente.

Escalon		Manejo preferido		Manejo alternativo	
INTERMITENTE	VEF1 > 80%	Bajas dosis	A	Bajas dosis	A

CASO PRACTICO PARA EL MEDICO

María es una mujer de 22 años que visita el consultorio porque ha notado que, en ocasiones, al practicar running o cuando ríe intensamente, experimenta una sensación de opresión en el pecho acompañada de sibilancias y tos seca. Estos episodios ocurren menos de dos veces por semana y no la despiertan por las noches. No tiene antecedentes personales de enfermedades respiratorias ni alergias conocidas, pero comenta que su madre tuvo asma durante su infancia.

Preocupada por estos síntomas que interfieren ligeramente con su rutina, María busca orientación médica. Durante la consulta, se observa que en reposo no presenta dificultad respiratoria y la auscultación pulmonar es normal. Se considera la posibilidad de asma intermitente.

Opciones de Tratamiento:

1. GCI con LABA (uso a demanda) – ELECCIÓN:

- Medicamento: Budesónida/formoterol o equivalente.
- Dosis y Administración: Dos inhalaciones o puff cuando sea necesario (máximo hasta 1600 mcg por día de budesónida)
- Racional: Esta combinación proporciona un control prolongado tanto de la inflamación como de la broncoconstricción. El LABA incluido ayuda a mantener las vías respiratorias abiertas durante un período más largo que el salbutamol, lo que podría ser beneficioso dado el patrón de síntomas del paciente relacionados con el ejercicio.

2. GCI con Salbutamol (uso a demanda) - ALTERNATIVA:

- Medicamento de Mantenimiento: Beclometasona (máximo hasta 2000 mcg por día de beclometasona)
- Dosis y Administración: Dos inhalaciones cuando sea necesario
- Medicamento de Rescate: Salbutamol 100 mcg. (Máximo hasta 8 inhalaciones por día)
- Dosis y Administración de Rescate: Una o dos inhalaciones junto con la beclometasona
- Racional: Beclometasona proporcionará un control antiinflamatorio constante, mientras que el salbutamol estará disponible para aliviar rápidamente los síntomas del asma que puedan surgir, especialmente útil antes o después del ejercicio.

3. Monitorización y Ajustes:

- Reevaluar al paciente después de 1-2 meses para determinar la eficacia del tratamiento.
- Ajustar la dosis o cambiar la combinación de medicamentos según sea necesario, basándose en la frecuencia de los síntomas y el uso del inhalador de rescate.

4. Educación del Paciente:

- Instruir al paciente sobre la técnica adecuada de inhalación para asegurar la entrega efectiva del medicamento.
- Discutir la importancia del seguimiento del plan de tratamiento y del uso adecuado del medicamento de rescate.

Tabla 29. PICO 09: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
En personas adultas con asma intermitente ¿cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?	
<p>Implementación del ICS-formoterol como opción inicial</p> <p>Se recomienda que todos los pacientes con asma, incluyendo aquellos con asma leve, inicien el tratamiento con una combinación de corticoide inhalado (ICS) y formoterol (budesónida/formoterol) según sea necesario, para lograr un alivio eficaz de los síntomas y, al mismo tiempo, reducir significativamente el riesgo de exacerbaciones. Este enfoque permite un control rápido de los síntomas agudos mientras se aborda la inflamación subyacente de las vías respiratorias, minimizando la necesidad de tratamientos adicionales.</p> <p>Como alternativas seguras y efectivas, también se puede considerar el uso de combinaciones como salmeterol/fluticasona o beclometasona/formoterol. Estas combinaciones alternativas son adecuadas para pacientes que puedan tener contraindicaciones o preferencia por otros regímenes de tratamiento. Es importante que la selección del tratamiento sea individualizada, basada en las características clínicas del paciente, la respuesta al tratamiento, y la adherencia del paciente al plan terapéutico.</p>	R1
<p>Educación continua</p> <p>Es una buena práctica mantener una educación continua tanto para los pacientes como para los proveedores de salud sobre la importancia crítica de utilizar corticoides inhalados (ICS) en combinación con agonistas beta de acción corta (SABA), y los riesgos asociados con el</p>	BPC 1

<p>uso exclusivo de SABA en el manejo del asma. La dependencia exclusiva de SABA puede llevar a un control insuficiente de la inflamación subyacente, aumentando el riesgo de exacerbaciones graves y la progresión de la enfermedad.</p> <p>Para los pacientes, la educación debe enfocarse en la comprensión de la función dual de ICS y SABA: mientras que el SABA proporciona un alivio rápido de los síntomas, el ICS es fundamental para el control a largo plazo de la inflamación, reduciendo la frecuencia y severidad de las exacerbaciones. Los pacientes deben ser informados sobre la importancia de adherirse al uso regular de ICS, incluso cuando no presenten síntomas, y sobre cómo el uso adecuado de estos medicamentos puede mejorar su calidad de vida y reducir las visitas de emergencia.</p>	
<p>Revisión y ajuste de tratamientos</p> <p>Es una buena práctica realizar una evaluación regular de la eficacia del tratamiento en pacientes con asma, con el fin de garantizar un manejo óptimo de la enfermedad. Esta evaluación debe considerar la frecuencia y severidad de los síntomas, así como cualquier cambio en las circunstancias del paciente, como la exposición a desencadenantes ambientales, comorbilidades emergentes, o cambios en la adherencia al tratamiento.</p> <p>El tratamiento debe ajustarse de manera proactiva y personalizada, aumentando o disminuyendo la intensidad del tratamiento según sea necesario para mantener el control de los síntomas y prevenir exacerbaciones. Esto incluye la revisión del régimen de medicamentos, la evaluación de la técnica de inhalación, y la consideración de factores adicionales como la necesidad de iniciar o intensificar la terapia.</p>	<p>BPC</p> <p>2</p>

10. EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE LEVE ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?

ASMA PERSISTENTE LEVE

En el segundo escalón del tratamiento del asma, se incluyen pacientes que experimentan síntomas más de dos veces al mes o también suele ser el paso inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo lo que indica una necesidad de terapia más regular y preventiva. Conforme a GEMA 5.4, se recomienda el uso diario de glucocorticoides inhalados (GCI) en dosis bajas, como budesónida, beclometasona dipropionato o fluticasona. Esta recomendación demuestra que el uso regular de GCI no solo reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones graves, hospitalizaciones y mortalidad asociada con el asma, sino que también ofrece una mejora en la función pulmonar, evidenciada por un incremento en el VEF1 tanto pre como post-broncodilatador, en comparación con el tratamiento basado únicamente en el uso de SABA^{129,139}

Además, el tratamiento continuo con GCI ha demostrado ser efectivo en la reducción de los síntomas de broncoconstricción inducida por el ejercicio, lo que mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes asmáticos activos.

Se recomienda el uso de GCI a bajas dosis combinados con LABA (agonistas β_2 de acción prolongada) o SABA (agonistas β_2 de acción corta), administrados según sea necesario o a demanda del paciente¹³⁴(Figura 19). Evidencia robusta respalda el uso de la terapia AIR (anti-inflammatory reliever) a demanda, en lugar de la combinación GCI/SABA, como una estrategia más efectiva para reducir las exacerbaciones graves o la necesidad de corticoides orales. Sin embargo, la elección de este enfoque debe considerar cuidadosamente la naturaleza y frecuencia de los síntomas agudos que el paciente experimenta¹⁴⁰.

Alternativamente, los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT), como el montelukast, pueden ser considerados para la terapia de mantenimiento del asma, especialmente útil en pacientes que muestran mala técnica inhalatoria o que padecen de rinitis alérgica concomitante¹⁴¹. Esta alternativa también es valiosa para evitar el uso de altas dosis de corticoides o en el asma premenstrual^{142,143}. Sin embargo, es crucial reconocer que, aunque estos fármacos ofrecen beneficios, generalmente son menos eficaces que los GCI en la prevención de exacerbaciones^{144,145}. Es importante también estar consciente de los riesgos asociados con los efectos adversos del montelukast, incluyendo posibles efectos negativos en la salud mental. Los eventos adversos reportados con su uso incluyen cambios de comportamiento y estado de ánimo, tales como ansiedad, depresión e ideación suicida^{144,146,147}.

El montelukast se ha explorado en otras condiciones, como el asma inducida por ejercicio y la urticaria crónica, donde puede proporcionar alivio significativo^{148,149}.

En el contexto del asma inducida por ejercicio, el montelukast ayuda a prevenir el estrechamiento bronquial post-ejercicio, lo que permite a los pacientes mantener un estilo de vida activo con menor riesgo de síntomas asmáticos durante el ejercicio. En el caso de la urticaria crónica, el montelukast se utiliza como una terapia adyuvante para mejorar el control de los síntomas en pacientes que no responden adecuadamente a los antihistamínicos^{150,151}.

Según GINA, para pacientes que sufren de asma alérgica estacional, caracterizada por la aparición de síntomas asmáticos en respuesta directa a alérgenos específicos durante ciertas épocas del año y sin síntomas intermitentes fuera de estas temporadas, se recomienda iniciar el tratamiento con GCI diarios⁷⁴. Alternativamente, pueden utilizarse dosis bajas de GCI-formoterol a demanda tan pronto como comiencen los síntomas. Este régimen debe mantenerse durante las cuatro semanas posteriores al final de la exposición al alérgeno. Este enfoque no solo ayuda a controlar los síntomas durante el período crítico de exposición, sino que también reduce el riesgo de exacerbaciones post-exposición, proporcionando un manejo más efectivo y dirigido del asma alérgica estacional.

Figura 19. Escala terapéutica del asma persistente leve

Escalon	Manejo preferido				Manejo alternativo	
PERSISTENTE LEVE						
VEF1 > 80%						
¿Síntomas > 2 veces al mes?	2	Baja dosis	Uso diario	Uso diario	Baja dosis	Uso diario
		Mantenimiento: GCI	0	Mantenimiento: GCI	Mantenimiento: Montelukast	Uso diario
		Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART)		Rescate: GCI (B) + Salbutamol	Rescate: GCI (B) + formoterol o GCI (B) + salbutamol	

CASO PRACTICO PARA EL MÉDICO

Felipe es un varón de 32 años, acude a consulta debido a que desde hace varios meses presenta tos seca y sensación de opresión en el pecho varias veces por semana, especialmente al realizar ejercicio o al exponerse al polvo. En ocasiones, estos síntomas la despiertan por la noche. No tiene antecedentes médicos significativos, pero menciona que su padre tuvo asma en su juventud.

Después de una evaluación clínica donde se detectan sibilancias leves al auscultar sus pulmones y con la espirometría, se le diagnostica asma persistente leve.

1. Opción de Tratamiento Primario:

Tratamiento de Mantenimiento:

- Medicamento: GCI
- Dosis y Administración: dos inhalaciones una vez al día.

Tratamiento de Rescate:

- Medicamento: Combinación de GCI con formoterol.
- Dosis y Administración: Budesónida/formoterol o equivalente, una inhalación a demanda en caso de síntomas.

2. Opción de Tratamiento Alternativo:

Tratamiento de Mantenimiento Alternativo:

- Medicamento: Montelukast.
- Dosis y Administración: Montelukast 10 mg, una tableta oral diaria por la noche.
- Tratamiento de Rescate: Medicamento: Combinación de GCI con formoterol.
- Dosis y Administración: Budesónida/formoterol o equivalente, una inhalación a demanda en caso de síntomas.

3. Monitorización y Ajustes:

- Revisar al paciente después de 1-2 meses para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar según sea necesario.
- Monitorizar el uso de la medicación de rescate para asegurar que no se exceda el uso recomendado.

4. Educación del Paciente:

- Enseñar al paciente la técnica correcta de inhalación.
- Informar sobre la importancia de adherirse al tratamiento de mantenimiento para evitar exacerbaciones.
- Explicar cómo y cuándo usar la medicación de rescate.

Tabla 30. PICO 10: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
En personas de 18 o más años con asma persistente leve ¿cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?	
<p>Uso Estratégico de Medicación de Mantenimiento y de Rescate</p> <p>Se recomienda prescribir glucocorticoides inhalados (GCI) como tratamiento de mantenimiento diario para el control a largo plazo de la inflamación en pacientes con asma. Este enfoque es fundamental para prevenir a progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de exacerbaciones. Adicionalmente, se debe instruir al paciente sobre el uso adecuado de una combinación de GCI con formoterol como medicación de rescate a demanda para manejar los síntomas agudos. Esta estrategia, conocida como "mantenimiento y alivio" (MART, por sus siglas en inglés), no solo proporciona un alivio inmediato de los síntomas, sino que también contribuye a un mejor control general del asma.</p> <p>La estrategia "mantenimiento y alivio" ha demostrado ser efectiva en la reducción de la necesidad de terapias de rescate adicionales y en la disminución de exacerbaciones graves, lo que mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes. Es importante que los pacientes comprendan cómo y cuándo utilizar ambos tipos de medicación, así como la importancia de adherirse al régimen diario de mantenimiento, incluso en ausencia de síntomas, para mantener un control constante de la inflamación subyacente.</p>	R 1
<p>Consideración de Tratamientos Alternativos:</p> <p>Se recomienda que en pacientes que requieran alternativas a los glucocorticoides inhalados (GCI) para el tratamiento de mantenimiento del asma, se considere el uso de montelukast como una opción alternativa. Montelukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos, puede ser particularmente útil en pacientes que presentan</p>	R2

intolerancia o contraindicaciones a los GCI, o en aquellos que prefieren una opción de tratamiento oral.

Es fundamental discutir con los pacientes los posibles efectos secundarios asociados con el uso de montelukast, incluyendo los raros, pero potencialmente graves efectos sobre la salud mental, como cambios en el estado de ánimo, trastornos del sueño, y en algunos casos, ideación suicida. Se debe asegurar un seguimiento cuidadoso y regular del paciente, especialmente en las primeras semanas de tratamiento, para monitorear cualquier efecto adverso y evaluar la eficacia del tratamiento.

PICO 11: EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE MODERADA ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA SEGUIR?

ASMA PERSISTENTE MODERADA

Los pacientes con asma persistente moderada suelen experimentar síntomas diurnos más de una vez a la semana, pero no a diario, pueden tener interrupciones del sueño debido a síntomas nocturnos más de una vez por semana y puede verse reducido el VEF1 con valores entre 60 – 80%⁷⁸. Esta condición requiere una gestión más intensiva para controlar y reducir la frecuencia y severidad de los síntomas, lo que se refleja en la necesidad de avanzar hacia el tercer y cuarto escalón de tratamiento¹⁵². Estos tratamientos, que incluyen dosis baja a alta de corticosteroides inhalados y la adición de broncodilatadores de larga duración, son fundamentales para ayudar a los pacientes a mantener un mayor control sobre su condición, subrayando la naturaleza significativa de la enfermedad y la necesidad de un manejo cuidadoso y constante^{74,106}.

En el manejo del asma, la transición del tercer al cuarto escalón de tratamiento se basa en la evaluación clínica de los síntomas diarios y el uso frecuente de inhaladores de rescate, junto con la función pulmonar, medida por el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1)^{152,153}. En el tercer escalón, los pacientes a menudo tienen un VEF1 entre 60 y 80%, indicando una función pulmonar moderadamente conservada con un tratamiento adecuado de corticosteroides inhalados a dosis media y broncodilatadores de larga duración. Sin embargo, en el cuarto escalón, el VEF1 puede caer en mayor frecuencia al límite inferior (60%), lo que sugiere una mayor severidad de la enfermedad y

puede requerir intensificación del tratamiento, como aumentar la dosis de corticosteroides^{154,155}. Por tanto, la medición cuidadosa de la función pulmonar es crítica para determinar la adecuación y ajustes necesarios en el tratamiento del asma persistente moderada a severa.

En el tercer escalón del tratamiento de asma

El tercer escalón de tratamiento para el asma persistente moderada está indicado para pacientes que experimentan síntomas frecuentes, varios días a la semana, y aquellos que necesitan recurrir a la terapia de rescate diariamente. También es apropiado para pacientes cuya asma no se controla adecuadamente con las intervenciones establecidas en el segundo escalón de tratamiento⁷³.

El tercer escalón de manejo conforme a las recomendaciones de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4), enfatiza **la implementación de corticosteroides inhalados (GCI) a dosis baja en combinación con un broncodilatador de acción larga (LABA) como estrategia de mantenimiento**^{74,78}. Esta combinación es ampliamente recomendada y adoptada, gracias a su efectividad en el control de los síntomas asmáticos y la prevención de exacerbaciones. En particular, se destaca el uso de formoterol junto a los GCI por su capacidad de actuar rápidamente en comparación con otros LABA, lo que ofrece un alivio más inmediato y mejora la calidad de vida de los pacientes¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Esta terapia combinada puede ser administrada bajo el enfoque de terapia MART (Maintenance And Reliever Therapy), donde el mismo inhalador se utiliza tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el alivio rápido de síntomas, optimizando así la administración de medicación y simplificando el régimen de tratamiento. Esta estrategia de tratamiento MART, ha evidenciado su efectividad y superioridad, en comparación con el uso exclusivo de SABA o el solo uso de corticoides inhalados como terapia de mantenimiento, al reducir significativamente las exacerbaciones graves, lograr un mejor control de síntomas, mejora de la función pulmonar y la menor necesidad de corticosteroides orales^{78,159,160}.

No obstante, otra opción terapéutica contemplada en el tercer escalón es incrementar la dosis de GCI a un nivel medio. Aunque esta estrategia puede ser adecuada para algunos pacientes, generalmente se considera menos eficaz que la adición de un LABA a los GCI a dosis baja¹⁶¹⁻¹⁶³. La combinación de GCI y LABA no solo mejora el control del asma, sino que también reduce la frecuencia de uso de medicación de rescate comparada con el aumento de la dosis de GCI solo. Así mismo utilizar la terapia MART como rescate en vez de SABA es mucho mejor debido que puede reducir en un 29% el riesgo de exacerbaciones graves¹⁶⁴.

Como alternativa adicional de acuerdo con GEMA 5.4, se puede considerar un esquema de GCI a dosis baja combinado con antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT). Esta combinación ha mostrado ser más eficaz que la monoterapia con GCI, proporcionando un mejor control del asma que el GCI solo

(figura 20)^{165,166}. Sin embargo, no alcanza la eficacia de la combinación de GCI y LABA. Es importante destacar que la adición de un ARLT no permite la reducción de la dosis de corticosteroides, por lo que el médico debe evaluar cuidadosamente las necesidades y respuestas del paciente para determinar la mejor opción terapéutica dentro de este escalón¹⁶⁷.

En el cuarto escalón del tratamiento de asma

Se recomienda avanzar al escalón 4 en aquellos pacientes que no logren un control adecuado de sus síntomas en el escalón 3 y que además experimenten un deterioro en la función pulmonar^{73,106}.

Es crucial que esta transición y el manejo en este nivel sean supervisados por un especialista, ya sea un experto en el manejo del asma o un neumólogo, para asegurar un tratamiento ajustado a las necesidades específicas del paciente y minimizar riesgos asociados con la progresión de la enfermedad^{168,169}.

En el cuarto escalón del tratamiento del asma, se observa una variabilidad en la respuesta individual a los GCI. Aunque la mayor parte de la población obtiene beneficios significativos con dosis bajas de GCI, algunos pacientes con buena adherencia y correcta técnica de inhalación pueden necesitar aumentar su dosis a un nivel medio para controlar adecuadamente su asma, en lugar de recurrir a dosis altas que ya no son recomendadas en este nivel⁷⁴. Es crucial verificar la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y factores ambientales antes de modificar la dosis, para asegurar que los síntomas persistentes sean verdaderamente debido al asma¹⁷⁰.

La estrategia preferida en este escalón continúa siendo la terapia MART utilizando ICS-formoterol en dosis media (2 inhalaciones dos veces al día) más una inhalación adicional cuando se necesite para alivio de síntomas. Esta combinación ha demostrado ser más efectiva para reducir exacerbaciones en comparación con el mantenimiento de la misma dosis de ICS-LABA o dosis más altas de ICS¹⁷¹. Es especialmente beneficiosa para pacientes con antecedentes de exacerbaciones graves, mostrando una superioridad incluso en comparación con las mejores prácticas que involucran el uso de SABA según sea necesario¹⁵⁶. Este enfoque facilita un manejo más integrado del asma, donde el mismo inhalador se usa tanto para el control diario como para situaciones de emergencia. También se recomienda que antes de pasar a otras alternativas aumentar de dosis media a alta de los GIC pues es más efectivo en reducción de exacerbaciones graves antes del uso **GIC-LABA- LAMA**

De igual manera, tanto GEMA 5.4 y GINA, proponen alternativas con indicaciones más limitadas o evidencia limitada en la eficacia y seguridad. La adición de un **LAMA**.

- Si el asma continúa sin control a pesar de utilizar una dosis media o alta de ICS-LABA, se puede considerar el uso de LAMAs.
- Se recomienda cambiar el tratamiento previo de ICS-LABA por ICS-formoterol antes de añadir un LAMA.

La inclusión de un LAMA a un régimen de ICS-LABA de dosis media o alta ha demostrado una mejora modesta en la función pulmonar¹⁷²⁻¹⁷⁴. Además, se espera que este ajuste reduzca el riesgo de exacerbaciones en hasta un 17%, aunque no se observaron diferencias significativas en los síntomas¹⁷⁵.

El tratamiento con dosis media o alta de corticosteroides inhalados (ICS) puede ser complementado con otras opciones terapéuticas, aunque estas alternativas pueden tener una evidencia más limitada y ciertos riesgos.

Por ejemplo, es posible añadir antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA)^{176,177}. Sin embargo, es importante considerar el aumento del riesgo de eventos neuropsiquiátricos asociados con esta opción de tratamiento, incluyendo cambios de comportamiento y ánimo que pueden ser significativos.

Es importante señalar que la adición de un LTRA es generalmente menos eficaz que incorporar un LABA al régimen de tratamiento. Por lo tanto, la elección de añadir un LTRA debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos, comparando su efectividad con otras opciones más establecidas.

Por último, GINA, recomienda el uso de la **Inmunoterapia alérgica específica**, del cual se puede considerar agregar inmunoterapia alérgica sublingual (SLIT) para pacientes adultos sensibilizados al ácaro del polvo doméstico, con asma controlada subóptimamente a pesar de ICS de dosis baja a alta, pero solo si el FEV1 es >70% del predicho (**figura 20**)^{178,179}. El SLIT funciona exponiendo al paciente a pequeñas dosis del alérgeno de manera regular, con el objetivo de desensibilizar el sistema inmunitario y reducir la severidad de las respuestas alérgicas a largo plazo.

Este enfoque puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes al reducir tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios asmáticos relacionados con alergias. Su uso debe considerarse en situaciones especiales, previa evaluación detallada por un alergólogo.

Figura 20. Escala terapéutica del asma persistente moderado

PERSISTENTE MODERADO VEF1: ≥ 60 - 80% Sintomas diurnos todos los días y despertares nocturnos >1vez/semana	Baja dosis Mantenimiento: GCI (B) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		0	Baja media Mantenimiento: GCI (M) Rescate: GCI (B) + LABA o SABA		Mantenimiento: GCI (B) + Montelukast Rescate: GCI (B) + LABA		
	3	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	
PERSISTENTE MODERADO VEF1: ≥ 60 - 80% Empeoramiento en la función pulmonar Sintomas diurnos todos los días y despertares nocturnos >1vez/semana	Baja media Mantenimiento: GCI (M) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART)		0	Alta Mantenimiento: GCI (A) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		Media Mantenimiento: GCI (M) + LABA + LAMA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		CONSIDERAR Ultima instancia puede reemplazarse ARLT por dosis baja teofilina Se puede agregar inmunoterapia alérgica sublingual (SLIT): - Pacientes adultos sensibilizados al ácaro del polvo doméstico. - Dosis de GCI baja, media o alta - VEF1 >70% del predicho
	4	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	

Escalon	Manejo preferido	Otras opciones	Manejo alternativo				
PERSISTENTE MODERADO VEF1: ≥ 60 - 80% Sintomas diurnos todos los días y despertares nocturnos >1vez/semana	Baja dosis Mantenimiento: GCI (B) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		Baja media Mantenimiento: GCI (M) Rescate: GCI (B) + LABA o SABA		Mantenimiento: GCI (B) + Montelukast Rescate: GCI (B) + LABA		
	3	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	
PERSISTENTE MODERADO VEF1: ≥ 60 - 80% Empeoramiento en la función pulmonar Sintomas diurnos todos los días y despertares nocturnos >1vez/semana	Baja media Mantenimiento: GCI (M) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART)		Alta Mantenimiento: GCI (A) + LABA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		Media Mantenimiento: GCI (M) + LABA + LAMA Rescate: GCI (B) + Formoterol (MART) o SABA		CONSIDERAR Se puede agregar inmunoterapia alérgica sublingual (SLIT): - Pacientes adultos sensibilizados al ácaro del polvo doméstico. - Dosis de GCI baja, media o alta - VEF1 >70% del predicho
	4	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	Uso diario	

CASO PRACTICO PARA EL MÉDICO

A) TERCER ESCALON

Erica de 35 años acude a consulta por presentar síntomas de asma, como sibilancias, disnea y tos, en la mayoría de los días de la semana. A pesar de estar en tratamiento con GCI a dosis bajas y utilizar un SABA como rescate, necesita el SABA casi a diario. La paciente refiere despertarse por la noche al menos una vez a la semana debido a la dificultad para respirar. La espirometría muestra un FEV1 del 75% del valor predicho. Ante estos hallazgos, el médico decide iniciar el tratamiento en el tercer escalón.

Tratamiento Primario:

Tratamiento de Mantenimiento:

- Medicamento: GCI más LABA.
- Dosis y Administración: Budesónida/formoterol 160/4.5 mcg, dos inhalaciones dos veces al día.

Tratamiento de Rescate:

- Medicamento: Combinación de GCI con formoterol o SABA.
- Dosis y Administración: Budesónida/formoterol 160/4.5 mcg o equivalente, una inhalación a demanda en caso de síntomas.

Alternativa al tratamiento primario:

- Medicamento: GCI
- Dosis y Administración: Se considerará incrementar la dosis de GCI a dosis media, por ejemplo, fluticasona 250 mcg dos veces al día.
- Tratamiento de Rescate: Medicamento: Combinación de GCI con formoterol.
- Dosis y Administración: Se mantendrá el uso de un inhalador con GCI a baja dosis más formoterol, ajustando la frecuencia de uso según la necesidad y severidad de los síntomas.

Monitorización y Ajustes:

- Revisión en 1 mes después de cambiar a dosis media para evaluar respuesta al tratamiento.
- Discusión sobre posibles efectos secundarios de la dosis incrementada de GCI y monitoreo de signos de hipocortisolismo o impacto en la densidad ósea a largo plazo entre otros.
- Si el control del asma sigue siendo insuficiente, explorar otros factores como alérgenos ambientales, adherencia al tratamiento y posibles comorbilidades.

B) CUARTO ESCALON

Alex de 40 años ha estado recibiendo tratamiento en el tercer escalón con GCI a dosis moderadas y un LABA durante tres meses, pero sigue presentando síntomas asmáticos varios días a la semana y necesita utilizar su inhalador de rescate diariamente. Además, la espirometría muestra un FEV1 del 65% del valor predicho, lo que indica un empeoramiento de su función pulmonar. Ante la falta de control de los síntomas y el deterioro objetivo de la función respiratoria, el médico decide avanzar al cuarto escalón.

Tratamiento Primario 1:**Tratamiento de Mantenimiento:**

- Prescribir GCI a dosis media combinado con LABA, como GCI/LABA dos inhalaciones dos veces al día.

Tratamiento de Rescate:

- Un inhalador con GCI a bajas dosis más formoterol para uso en episodios agudos de síntomas.

Tratamiento primario 2:**Escalación de Mantenimiento:**

- Si no se observa mejoría, aumentar GCI a dosis alta combinado con LABA, por ejemplo, beclometasona/formoterol 400/12 mcg dos veces al día.

Tratamiento de Rescate:

- Un inhalador con GCI a bajas dosis más formoterol para uso en episodios agudos de síntomas.

Alternativa al tratamiento primario 1:

- Agregado de LAMA: Si continúa sin control adecuado, introducir un LAMA, como tiotropio, a la combinación de GCI a dosis media más LABA para mejorar la función pulmonar y reducir exacerbaciones.
- Rescate con GCI a Dosis Baja más SABA: Adaptar el inhalador de rescate para incluir GCI a baja dosis más SABA, para una cobertura más completa.

Alternativa al tratamiento primario 2:

- Incorporación de ARLT: Si las estrategias anteriores no resultan efectivas, combinar GCI a dosis media con un ARLT para un control adicional.
- Rescate con GCI a Dosis Baja más SABA: Mantener este esquema de rescate para asegurar la capacidad de respuesta rápida ante síntomas exacerbados.

Tabla 31. PICO 11: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
En personas de 18 o más años de edad con asma persistente moderada ¿cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?	
<p>Uso Estratégico de Medicación de Mantenimiento y de Rescate</p> <p>En el manejo del asma persistente moderada, se recomienda priorizar la combinación de corticosteroides inhalados (ICS) con agonistas beta-2 de acción prolongada (LABA), utilizando la estrategia MART (ICS-formoterol) para el control diario y alivio de síntomas, evitando el uso de teofilina debido a su menor eficacia y mayor riesgo de efectos adversos. Además, en pacientes con sensibilización alérgica al ácaro del polvo doméstico y con asma controlada subóptimamente, puede considerarse la inmunoterapia alérgica sublingual (SLIT), previa evaluación por un alergólogo, siempre que el FEV1 sea superior al 70%, para reducir exacerbaciones y mejorar la calidad de vida.</p>	<p>BPC</p> <p>1</p>
<p>Consideración de Tratamientos Alternativos:</p> <p>En el manejo del asma persistente moderada, es importante considerar tratamientos alternativos cuando la combinación de GCI y LABA no logra un control adecuado de los síntomas. Entre estas opciones, los LTRA pueden ser una alternativa en combinación con GCI, aunque son menos eficaces que los LABA y no permiten la reducción de la dosis de corticosteroides. En casos específicos, como pacientes con sensibilización alérgica al ácaro del polvo, la inmunoterapia alérgica sublingual (SLIT) puede ser una opción válida, siempre bajo la evaluación de un alergólogo y con un FEV1 superior al 70%. Estos tratamientos alternativos deben evaluarse cuidadosamente, considerando el perfil clínico de cada paciente y los posibles efectos secundarios, como los eventos neuropsiquiátricos asociados con los LTRA.</p>	<p>BPC</p> <p>2</p>

PICO 12: EN PERSONAS DE 18 O MÁS AÑOS CON ASMA PERSISTENTE SEVERA ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR?

ASMA PERSISTENTE SEVERA

El asma persistente severa se distingue por la presencia de síntomas diarios intensos que demandan el uso recurrente de medicamentos de rescate más de una vez al día. Los afectados por esta condición suelen enfrentar restricciones significativas en sus actividades diarias, experimentan despertares nocturnos frecuentes debido a los síntomas, y presentan una función pulmonar notablemente disminuida ($VEF_1 < 60\%$)¹⁸⁰ (**ver tabla 16**)

En comparación, el asma persistente moderada se manifiesta con síntomas menos intensos y episodios menos frecuentes que requieren medicación de rescate. Aunque los pacientes con esta variante también experimentan ciertas limitaciones en su calidad de vida, generalmente conservan una mejor capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas y sufren menos interrupciones de su sueño debido a síntomas asmáticos¹⁸¹.

Esta diferencia en la frecuencia y severidad de los síntomas es crucial para diferenciar el asma persistente moderada del severo.

En el quinto escalón del tratamiento de asma

A pesar de que las guías GEMA 5.4 contemplan el uso de los escalones 5 y 6 y GINA el escalón 5, el GEG enfatiza que en este grupo de pacientes se justifica el empleo de múltiples fármacos a dosis altas, incluyendo GIC, LAMA, LABA. Sin embargo, se recomienda no iniciar la terapia biológica, ya que su uso está reservado para el escalón 6 según GEMA 5.4¹⁶. Esta especificación sobre la terapia biológica y su asignación a un escalón de tratamiento se detallará en la PICO 14 en el grupo de asma grave no controlada (AGNC).

De acuerdo con GEMA 5.4 y GINA se recomienda revisar la estrategia de tratamiento en pacientes que no han logrado un control adecuado del asma en el escalón 4, incluyendo el uso de terapias alternativas^{15,16}. En estos casos, se

debe considerar el aumento de la dosificación de GCI a una dosis alta (ver tabla 25), como, por ejemplo, la budesónida administrada cuatro veces al día. Esto puede conllevar a considerarse eventos adversos como supresión suprarrenal, candidiasis oral, disfonía, osteoporosis, entre otros.

Además, se pueden plantear tres fármacos adicionales según la evaluación y el criterio del médico especialista (Figura 21):

a) Considerar el uso de antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA):

Esta opción se recomienda si hay una disminución significativa en la función pulmonar, evidenciada por una ratio de VEF1/CVF post broncodilatador menor al 70%²³⁸. El uso de LAMA no solo mejora la función pulmonar, sino que también reduce la frecuencia de las exacerbaciones, ofreciendo un control más robusto del asma. En pacientes que utilizaban corticoides orales al complementarse con LAMA puede reducirse las exacerbaciones severas en un 17%^{231,239}.

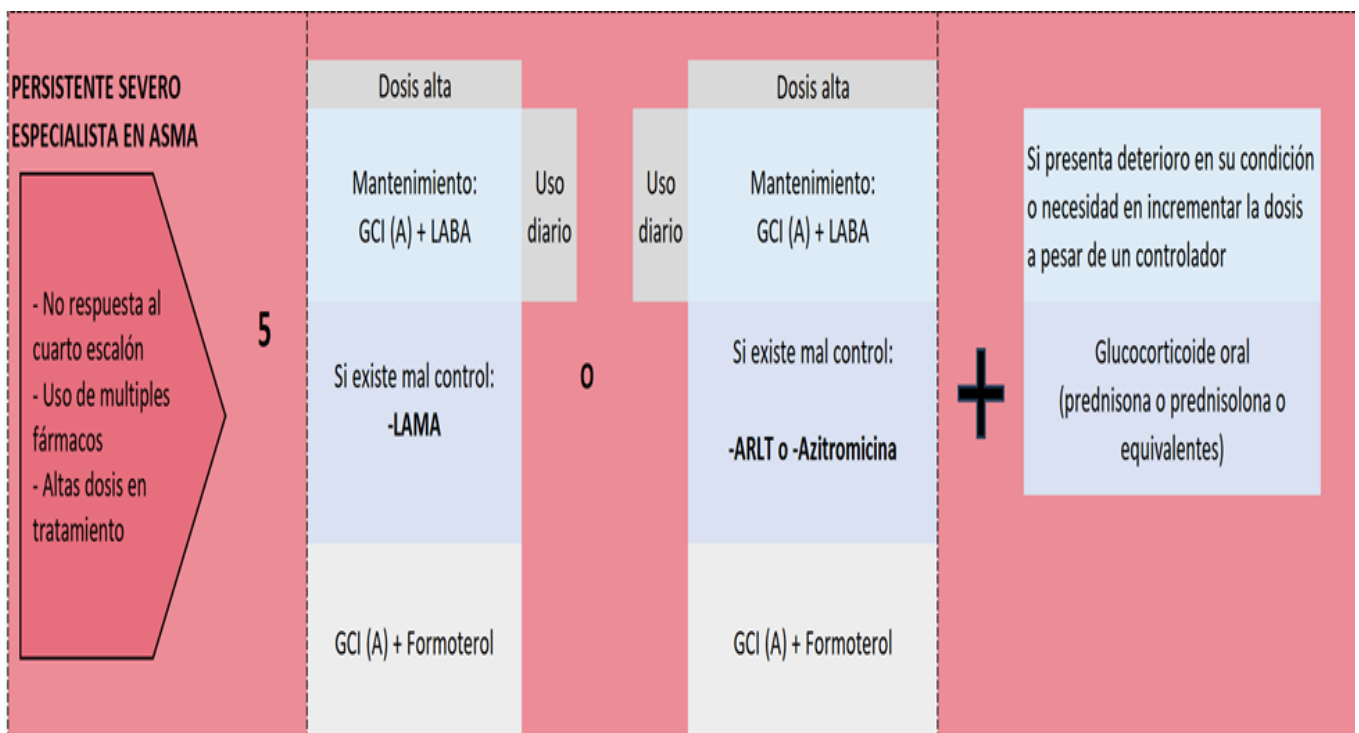
b) Considerar terapia con ARLT: La recomendación de utilizar ARLT se extiende más allá de su utilidad en la reducción de la dosis de corticoides orales, especialmente en situaciones donde las sibilancias se desencadenan frecuentemente por infecciones virales. Además, los ARLT pueden ofrecer control adicional al interferir con las vías inflamatorias que agravan el asma^{240,241}. Es importante destacar que estos medicamentos también son útiles en otros escenarios, como en el asma inducida por ejercicio y en casos donde el ciclo menstrual es un desencadenante, proporcionando un alivio significativo en estas condiciones particulares^{242,243}.

Además de estas indicaciones, es crucial tener en cuenta el perfil de seguridad de los ARLT, especialmente en lo que respecta al riesgo de eventos psiquiátricos²⁴⁴.

c) Considerar azitromicina (500 mg tres veces por semana por al menos 6 meses): Este tratamiento es apropiado para pacientes que experimentan exacerbaciones frecuentes o aquellos que pertenecen al fenotipo no T2 del asma²⁴⁵. La azitromicina puede ayudar a reducir la inflamación y modificar la respuesta inmune, disminuyendo así el número de agudizaciones²⁴⁶. Se debe considerar eventos adversos como cambios en el QT y posibilidad de resistencia antimicrobiana, por lo que se sugiere el descarte de micobacterias atípicas^{247,248}.

d) Corticoides orales: Se debe considerar el inicio de tratamiento con corticosteroides como una medida de última instancia, previo a avanzar al escalón 6 de manejo. Este paso se debe implementar con prontitud en pacientes que muestran deterioro en su condición o aquellos que necesitan incrementar la dosis de medicación de rescate, a pesar de un controlador (LAMA, ARLT o azitromicina). De acuerdo GINA, es aconsejable comenzar con ciclos breves de prednisona, administrándose durante 5 a 7 días en dosis de 1 a 2 mg/kg por día, sin exceder los 50 mg diarios^{249,250}. Como otras alternativas se puede utilizar otros GCI orales (equivalencias) como puede optarse por la dexametasona, administrada en dosis de 0.3 mg/kg a 0.6 mg/kg diarios (dosis máxima: 16 mg), recomendándose su uso por un máximo de 2 a 3 días^{251,252}. La dexametasona permite reducir la estancia hospitalaria y síntomas por asma respecto a la prednisolona^{253,254}

Figura 21. Escala terapéutica del asma persistente severo



CASO PRACTICO PARA EL MÉDICO (Las dosis de los GCI, puede visualizarse en la tabla 26)

Caso 1: Incorporación de LAMA en el Tratamiento de Asma Severa con Obstrucción de Flujo Aéreo.

Paciente con diagnóstico de asma persistente severa y presenta un VEF1/CVF post broncodilatador menor al 70%, lo que indica una obstrucción significativa del flujo aéreo.

Tratamiento:

Mantenimiento: Se usará Budesónida/formoterol, GCI a altas dosis más LABA

Rescate: Combinación de GCI a altas dosis (Budesónida) y Formoterol, administrados mediante un inhalador de dosis medida.

Incorporación de LAMA: Se añade tiotropio (un LAMA) a la terapia del paciente una vez al día, dada la persistencia de los síntomas obstructivos y la limitada respuesta al tratamiento estándar. El uso de LAMA en el tratamiento tiene como objetivo mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.

Objetivo del Tratamiento:

- Estabilizar la función pulmonar y minimizar los síntomas diarios.
- Reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones asmáticas.

Caso Práctico 2: Uso de Azitromicina y ARLT en Asma con Características Específicas

Paciente con asma persistente severa y exacerbaciones frecuentes asociadas a infecciones virales.

Antecedentes: paciente pertenece al fenotipo no T2 de asma, caracterizado por menor respuesta a corticosteroides y exacerbaciones inducidas por factores no alérgicos.

Tratamiento de Mantenimiento:

Mantenimiento: Se usará GCI/LABA a altas dosis

Rescate: Budesónida y Formoterol en combinación a demanda.

Uso de Azitromicina y ARLT:

- Azitromicina: Se considera para el paciente, dado su fenotipo no T2, administrando 500mg tres veces por semana.

- ARLT: Se utiliza en respuesta a las exacerbaciones desencadenadas por infecciones virales. Este tratamiento busca mitigar los síntomas y acelerar la recuperación en episodios específicos.

Objetivo del Tratamiento:

- Personalizar la terapia para manejar efectivamente el asma según las características individuales del paciente.
- Reducir la incidencia de exacerbaciones relacionadas con infecciones y mejorar el control general del asma.

Tabla 32. PICO 12: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
En personas de 18 o más años de edad con asma persistente severa ¿cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?	
En Perú, el manejo del asma persistente severa en adultos debe incluir una evaluación diagnóstica inicial detallada y un monitoreo regular de la función pulmonar. El tratamiento inicial debería consistir en una combinación de corticosteroides inhalados a dosis altas y LABA, con la adición de LAMA en caso de síntomas persistentes o disminución significativa de la función pulmonar. Las terapias biológicas deben reservarse para aquellos pacientes que no logran un control adecuado con los tratamientos estándar, siguiendo las directrices de las guías internacionales ajustadas a la disponibilidad local de medicamentos.	
<u>Elección de los medicamentos</u> Se recomienda firmemente que, en el manejo del asma persistente severa, se restrinja el número de medicamentos prescritos a un máximo de cuatro para evitar la polifarmacia y sus riesgos asociados. La base del tratamiento debe incluir un glucocorticoide inhalado (GCI) y un beta agonista de acción prolongada (LABA), que son fundamentales para el control de la inflamación y la broncodilatación a largo plazo.	R 1

<p>Dependiendo de las necesidades clínicas individuales del paciente, se pueden añadir hasta dos medicamentos adicionales. Estas opciones incluyen un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un antagonista del receptor de leucotrienos (ARLT), o azitromicina, un antibiótico que puede tener beneficios antiinflamatorios en pacientes seleccionados, especialmente cuando las otras opciones no son suficientes para lograr un control adecuado. Sin embargo, la azitromicina debe considerarse generalmente como una opción de última línea debido a su perfil de efectos secundarios y el riesgo de resistencia antibacteriana.</p> <p>Si el control del asma no se logra con los tres medicamentos mencionados, se puede considerar la adición de glucocorticoides orales (GCO) como cuarto medicamento, aunque esto debe hacerse con precaución debido a los potenciales efectos adversos sistémicos asociados con el uso prolongado de GCO.</p> <p>El grupo elaborador de la guía desaconseja enfáticamente la polifarmacia, ya que el uso de múltiples medicamentos aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas adversas, incrementa los efectos secundarios y complica la gestión del tratamiento, lo que puede afectar negativamente la adherencia del paciente y los resultados clínicos. Por lo tanto, la selección de medicamentos debe ser cuidadosa y basada en una evaluación integral de las necesidades específicas del paciente, con un enfoque en la simplificación del régimen terapéutico y la minimización de riesgos</p>	
<p><u>Uso restringido de corticoides orales</u></p> <p>Se recomienda que el inicio de corticoides orales, como la prednisona como primera opción, y dexametasona o prednisolona como alternativas, se considere únicamente en casos donde el control del asma no se haya logrado a pesar del uso optimizado y consecutivo de glucocorticoides inhalados (GCI), agonistas beta de acción prolongada (LABA), y al menos uno de los medicamentos adicionales (LAMA, ARLT o azitromicina). Este enfoque es crucial para minimizar los efectos</p>	R2

<p>adversos asociados con el uso prolongado de corticoides orales, que incluyen riesgos como osteoporosis, hipertensión, diabetes, y supresión adrenal.</p> <p>Antes de recurrir a corticoides orales, es esencial confirmar que los pacientes han recibido el tratamiento inhalado adecuado en dosis correctas, con una técnica de inhalación verificada, y durante un período suficiente para evaluar su eficacia. Solo después de haber optimizado estas intervenciones y en ausencia de un control adecuado del asma, debe considerarse el uso de corticoides orales como una medida adicional para el control de la enfermedad.</p> <p>Además, cuando se indique el uso de corticoides orales, se debe preferir la dosis más baja efectiva por el tiempo más corto posible, y siempre bajo estrecha supervisión médica. Es fundamental que los pacientes sean monitoreados regularmente para detectar cualquier efecto adverso relacionado con los corticoides, y que se realicen esfuerzos continuos para reducir y eventualmente suspender su uso tan pronto como el control del asma lo permita.</p>	
<p><u>Manejo de comorbilidades y adherencia</u></p> <p>Es una buena práctica que se aborden de manera integral las comorbilidades asociadas, como rinitis alérgica, sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, obesidad, y trastornos psicológicos, dado que estas condiciones pueden exacerbar los síntomas del asma y dificultar su control. Un enfoque multidisciplinario que integre el tratamiento de estas comorbilidades es esencial para optimizar el manejo del asma y mejorar la calidad de vida del paciente.</p> <p>Además, asegurar la adherencia al tratamiento es fundamental para el éxito del manejo a largo plazo. Esto incluye garantizar que los pacientes comprendan la importancia de la administración correcta de sus medicamentos, como la técnica adecuada de inhalación para los glucocorticoides inhalados (GCI) y otros tratamientos. La educación del paciente debe ser continua, enfatizando la relación entre la adherencia al tratamiento y el control efectivo del asma.</p>	R3

Es crucial realizar un seguimiento regular para evaluar la efectividad del tratamiento, hacer ajustes según sea necesario, y reforzar la adherencia. Durante estas revisiones, se deben abordar cualquier barrera que el paciente pueda tener para seguir el tratamiento, ya sea por falta de comprensión, efectos secundarios, o problemas de acceso a los medicamentos.

PICO 13: ¿A QUÉ SE LLAMA ASMA GRAVE NO CONTROLADA Y QUÉ FACTORES LA CONDICIONAN?

Esta sección proporcionará una descripción de las definiciones y conceptos relacionados con el asma grave no controlada, tal como se establece en las directrices de GEMA 5.4. Esta sección busca ser una fuente integral de conocimiento que ayude a los profesionales de la salud a entender profundamente el asma grave no controlada, fomentando un enfoque más informado y efectivo en su tratamiento.

ASMA GRAVE NO CONTROLADA

1.1 Definición

El asma grave no controlada (AGNC) corresponde a los escalones 5 de GINA y 6 de GEMA^{182,183}. es decir, son aquellos pacientes de cualquier edad que no logran controlar sus síntomas o sufren exacerbaciones a pesar de seguir correctamente el tratamiento del Paso 4 y tener una buena técnica de inhalación y adherencia. Así mismo, se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos (GCI/LABA/LAMA) y altas dosis para su tratamiento en el último año o uso de glucocorticoides oral durante al menos 6 meses. Estos deben ser evaluados preferiblemente por un especialista en el manejo del asma.

Crterios GEMA 5.4 para AGNC (debe ser ≥ 1 :)

*ACT < 20 o ACQ $\geq 1,5$.

* ≥ 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.

*Relación VEF/CFV <0.7 o FEV1 <80 % del predicho después de un tratamiento adecuado

Se estima que el AGNC tiene una prevalencia global que varía entre 9,5% y 14.2%.

1.2 Diagnóstico y evaluación.

GEMA 5.4 y el GEG resaltan la necesidad de manejar pacientes AGNC en centros especializados debido a la complejidad de su tratamiento. Para ello, se ha desarrollado un algoritmo diagnóstico específicamente adaptado al contexto peruano que busca optimizar tanto la evaluación como el manejo de esta condición a nivel local (Figura 22).

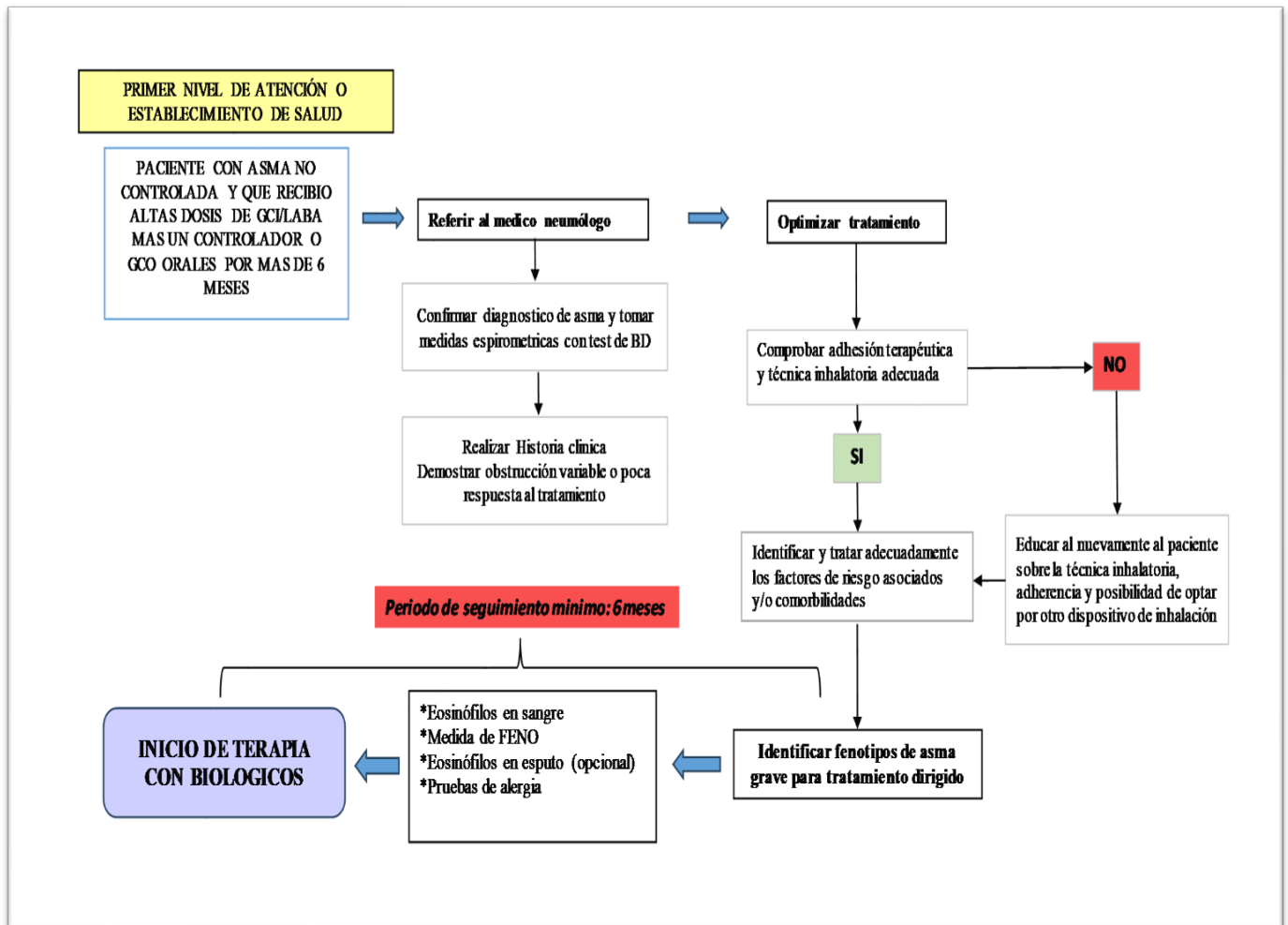
El GEG establece que el tratamiento del AGNC debe ser supervisado por un neumólogo, quien inicialmente confirmará el diagnóstico de asma y descartará otras posibles causas de los síntomas¹⁸⁴.

Una vez confirmado el diagnóstico, el especialista debe optimizar el tratamiento farmacológico y verificar la adherencia del paciente a la terapia, así como la correcta técnica inhalatoria¹⁸⁵.

Si los síntomas persisten a pesar de la adherencia y una terapia adecuada, será necesario investigar otros factores de riesgo y optimizar el manejo de cualquier comorbilidad que pueda estar impidiendo el control del asma.

Finalmente, si el paciente no responde a estos esfuerzos terapéuticos, a pesar de llegar al máximo tratamiento posible del asma o de las comorbilidades, de una adecuada adherencia y de correcta técnica inhalatoria, así como de la educación del paciente y sus familiares, se debe realizar una fenotipificación detallada y las pruebas necesarias para evaluar el inicio de una terapia con biológicos^{181,185,186}.

Figura 22. Algoritmo diagnóstico para la evaluación y diagnóstico del paciente con AGNC.



Fuente: Adoptado de GEMA 5.4

1.3 Identificación de factores externos

GEMA 5.4, recomienda identificar los factores externos que pueden contribuir al mal control del Asma:

1.3.1 Factores asociados a la adherencia y técnica inhalatoria.

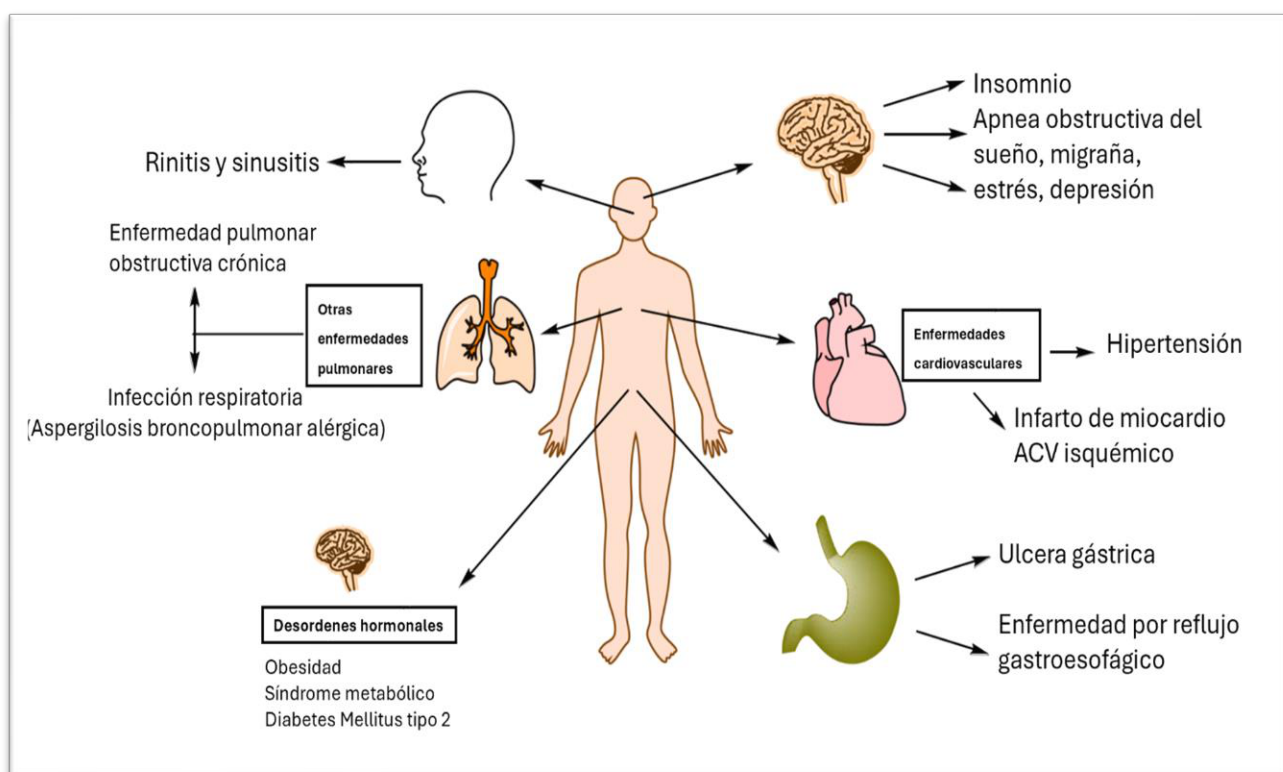
En el manejo del asma grave, la adherencia al tratamiento prescrito es fundamental para prevenir exacerbaciones. La prevalencia de la no adherencia en adultos varía entre 30 – 70%¹⁸⁷. Así mismo, la suspensión del uso del tratamiento puede aumentar significativamente el riesgo de exacerbaciones o de perder el control del asma, con un incremento del riesgo de hasta 2.4 veces en comparación con aquellos que mantienen el tratamiento de manera consistente¹⁸⁸.

Por otro lado, la técnica de inhalación es otro aspecto crítico en el control efectivo del asma. La eficacia del tratamiento depende en gran medida de cómo los pacientes utilizan sus dispositivos inhaladores. Estudios han encontrado que la incidencia de una técnica inhalatoria incorrecta varía ampliamente, con tasas que oscilan entre el 1.2% y el 80%, dependiendo del tipo de dispositivo utilizado^{189,190}. Una técnica deficiente puede incrementar hasta 13.7 veces el riesgo de un control inadecuado del asma¹⁹¹.

1.3.2 Factores relacionados a Comorbilidades y agravantes

El manejo del AGNC se complica significativamente por la presencia de diversas comorbilidades; en particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la cardiopatía isquémica impactan directamente las funciones respiratoria y cardiovascular, dificultando aún más el control del asma. Por otro lado, la obesidad representa un factor crítico, ya que contribuye a la inflamación sistémica y altera la mecánica respiratoria, lo cual puede exacerbar los síntomas asmáticos^{180,192} (**figura 23**). Es crucial no solo reconocer estas comorbilidades sino también implementar un manejo integrado que incluya diagnósticos precisos y tratamientos adecuados, como se detalla en la **tabla 14** (PICO 6). Esta tabla también sugiere intervenciones específicas para controlar estas enfermedades, enfatizando la importancia de una estrategia de tratamiento holística para mejorar la calidad de vida del paciente¹⁹³.

Figura 23. Comorbilidades asociadas con el control de asma en pacientes adultos.



Adaptado de: Tomisa G, Horváth A, Sánta B, Keglevich A, Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17(1):95.

1.3.3 Factores relacionados a Desencadenantes de exacerbaciones

Es crucial identificar los factores que contribuyen a las exacerbaciones del asma, como se menciona en la **tabla 2.2** (PICO 2). En el contexto peruano, uno de los principales agravantes es la exposición a contaminantes atmosféricos, específicamente partículas PM 2.5⁴². Además, es importante considerar otros elementos como ácaros del polvo, exposición a ciertos productos químicos y la interacción con medicamentos que pueden influir negativamente en el control del asma^{42,43,78}.

1.4 Establecimiento de fenotipos del asma

El establecimiento preciso de los fenotipos del AGNC es crucial para personalizar el tratamiento, asegurando que cada paciente reciba una terapia específicamente adaptada a sus características individuales^{104,194}. Esta estrategia basada en fenotipos no solo aumenta la eficacia del tratamiento, sino que también permite una mejor gestión de los efectos secundarios y mejora significativamente la calidad de vida del paciente. Los fenotipos del asma, que van desde variantes predominantemente alérgicas hasta aquellas con una marcada implicación eosinofílica o neutrofílica, permiten a los médicos elegir los medicamentos más adecuados y aplicar las intervenciones terapéuticas más efectivas.

Para una comprensión más profunda de estos fenotipos, se recomienda consultar la **sección PICO 3**, donde se detallan exhaustivamente tanto los endotipos como los fenotipos del asma y sus biomarcadores específicos. Esta sección proporciona una visión integral de las variaciones clínicas y los marcadores biológicos asociados, facilitando un diagnóstico preciso y un tratamiento personalizado.

Tabla 33. PICO 13: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿A qué se llama asma grave no controlada y qué factores la condicionan?	
El AGNC se refiere a una condición en la cual los pacientes, a pesar de seguir un tratamiento adecuado con medicamentos inhalados de alta dosis (GCI/LABA/LAMA) y tener una correcta adherencia y técnica inhalatoria, continúan presentando síntomas y exacerbaciones frecuentes. Este tipo de asma, clasificado en los escalones 5 y 6 de las guías GEMA y GINA,	

representa un reto clínico complejo que requiere atención especializada. En el contexto peruano, los factores que condicionan el AGNC incluyen la falta de acceso a centros especializados, una alta prevalencia de comorbilidades como la obesidad y EPOC, así como deficiencias en la adherencia al tratamiento,

Diagnóstico y Evaluación del Asma Grave No Controlada

R 1

Realizar una evaluación sistemática y detallada del paciente con sospecha de AGNC en centros especializados, asegurando la confirmación diagnóstica y descartando otras patologías o causas que puedan estar contribuyendo al mal control del asma. Se debe verificar la adherencia al tratamiento y la correcta técnica inhalatoria en cada consulta, ya que errores en estos aspectos son factores comunes de mal control. Además, se recomienda llevar a cabo una fenotipificación del paciente para personalizar el tratamiento según las características del asma, evaluando la posibilidad de iniciar terapias biológicas si persisten los síntomas a pesar de la adherencia al tratamiento estándar. Para garantizar un diagnóstico certero de AGNC, es importante realizar un seguimiento clínico de al menos 6 meses antes de tomar decisiones terapéuticas avanzadas, y evitar el uso de biológicos en pacientes con exacerbaciones activas o comorbilidades descompensadas

Manejo Integral de Comorbilidades Asociadas

R2

Dado que las comorbilidades como la obesidad y la EPOC complican el manejo del AGNC, se recomienda un enfoque holístico en el tratamiento de estos pacientes. Esto incluye la identificación y manejo activo de las comorbilidades, con intervenciones específicas para reducir la inflamación sistémica y mejorar la función respiratoria. Los profesionales de la salud deben coordinar el tratamiento del asma con el manejo de las enfermedades coexistentes para optimizar los resultados clínicos y la calidad de vida del paciente.

PICO 14: En personas de 18 o más años con asma grave no controlada ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?

ASMA PERSISTENTE GRAVE NO CONTROLADA

En el manejo del asma en ambos niveles de tratamiento, es esencial tener en cuenta los siguientes aspectos clave para optimizar los resultados en los pacientes:

1. **Terapia combinada de corticosteroides inhalados y agonistas beta de acción prolongada (GCI/LABA):** Todos los pacientes deberán recibir esta combinación como tratamiento de base, lo cual ha demostrado ser efectivo para mejorar el control del asma y reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones¹⁵.
2. **Identificación y manejo de comorbilidades:** Es crucial identificar cualquier condición concurrente que pueda influir en la eficacia del tratamiento del asma. Una vez identificadas, se debe proceder con un tratamiento específico para estas comorbilidades o mejorar su control. Esto puede incluir condiciones como rinitis alérgica, obesidad, reflujo gastroesofágico, entre otras, que pueden complicar o empeorar el asma^{195,196}.
3. **Verificación de la técnica de inhalación y adherencia terapéutica:** Es fundamental asegurarse de que los pacientes utilicen correctamente sus inhaladores para maximizar el beneficio del medicamento. La adherencia a la terapia prescrita y la educación continua del paciente son esenciales para el manejo efectivo del asma. Esto incluye revisiones periódicas de la técnica de inhalación y discusiones sobre la importancia de seguir el régimen terapéutico^{197,198}. La información respecto a la educación y técnicas inhalatorias se abordan en la **PICO 17**.
4. **Tratamiento personalizado según el fenotipo del asma:** El tratamiento debe ser ajustado basándose en el fenotipo específico del paciente, como se detalla en el **PICO 3, figura 5** del documento de referencia. En casos donde el paciente no responda adecuadamente a altas dosis de múltiples medicamentos, se debe considerar la adaptación del plan terapéutico para abordar las características particulares del asma del individuo^{44,50}.
5. **Capacitación para el inicio de terapia biológica en asma:** Antes de iniciar una terapia biológica, es esencial que el equipo de salud tenga presente los criterios de elegibilidad, los mecanismos de acción de los fármacos biológicos, y cómo administrar y monitorizar estos tratamientos^{199,200}. La terapia biológica se reserva para pacientes con asma grave que no han respondido a las terapias convencionales y debe ser indicada por el médico neumólogo o especialista afín capacitado en el manejo de asma de alto nivel.

Sexto escalón del tratamiento del asma

Existen pacientes con asma que, a pesar de recibir un tratamiento intensivo correspondiente al escalón 5, no logran un control adecuado de su enfermedad. Estos pacientes representan un grupo particularmente desafiante y requieren una evaluación especializada exhaustiva. En estos casos, la adición de fármacos biológicos se considera tras una evaluación detallada que toma en cuenta el fenotipo específico del asma del paciente, lo que permite una terapia más personalizada y dirigida.

Hasta la elaboración de la GPC del tratamiento del asma en Perú, los profesionales de la salud solo tienen acceso a dos fármacos biológicos: **Omalizumab y Benralizumab**. Aunque estos tratamientos han demostrado ser eficaces para la mayoría de fenotipos inflamatorios en asma grave, la limitada variedad de biológicos existentes y aprobados en nuestro país puede restringir las opciones de tratamiento personalizado para una gama más amplia de pacientes con fenotipos inflamatorios diversos.

Reconociendo esta limitación, el GEG ha recomendado la inclusión de otros fármacos biológicos en el mercado peruano y la **figura 24** representa las alternativas terapéuticas utilizando estos medicamentos.

Terapia biológica adicional

GINA y GEMA 5.4 recomienda el uso de biológicos de acuerdo a los mecanismos subyacentes específicos de la enfermedad:

Anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) subcutánea (Omalizumab): Este tratamiento está recomendado para pacientes mayores de 6 años con asma alérgica severa. Omalizumab se une a las moléculas de IgE, reduciendo la respuesta alérgica que puede desencadenar ataques de asma¹⁹⁹. Este tratamiento ha mostrado una reducción significativa en la frecuencia de las exacerbaciones, reducción del uso de corticoides orales, mejor control de síntomas y mejora en la calidad de vida de los pacientes²⁰¹.

La dosis depende del peso del paciente y del nivel basal de inmunoglobulina E sérica. Se administra con una frecuencia de 02 a 04 semanas por vía subcutánea.

Las reacciones adversas asociadas con el uso de Omalizumab son menores al 10.2% estos incluyen en mayor frecuencia dolor en el sitio de inyección y cefalea^{202,203}. Con menor frecuencia, se han reportado infecciones del tracto respiratorio superior, síntomas gastrointestinales como náuseas o malestar abdominal, erupciones cutáneas, malestar general, y dolores articulares²⁰². Aunque estos eventos adversos suelen ser leves a moderados, es importante monitorear a los pacientes para detectar cualquier complicación y asegurar un manejo adecuado durante el tratamiento.

Anti-interleucina-5: Indicada para el manejo de asma severa eosinofílica, esta opción incluye varios biológicos: Mepolizumab y Reslizumab, está indicada para pacientes mayores de 6 y 18 años, respectivamente. Mepolizumab se administra por vía subcutánea mientras que Reslizumab se aplica por vía endovenosa. Estos tratamientos ayudan a reducir los niveles de eosinófilos, células que están a menudo elevadas en el asma eosinofílica y contribuyen a la inflamación, la remodelación y los síntomas asmáticos

El uso de Mepolizumab puede provocar con mayor frecuencia reacciones como dolor en el sitio de inyección, cefalea, erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, malestar general, dolor faríngeo y fiebre^{205,206}.

Anti-receptor de IL-5R α subcutánea: Benralizumab, indicada para el manejo de pacientes con asma severa o grave no controlada eosinofílica o eosinofílica alérgica y que en la fenotipificación evidencien niveles de eosinófilos, en el hemograma periférico, de ≥ 300 cel./ μ l o de ≥ 150 cel./ μ l, este último valor si el paciente está usando corticoides.

Su uso está aprobado para pacientes mayores de 12 años²⁰⁴, **pero en el Perú la DIGEMID aprobó su uso en pacientes de 18 años para adelante.** La dosis estándar es de 30 mg vía subcutánea cada 04 semanas las primeras 03 dosis y luego es de 30 mg vía subcutánea cada 08 semanas.

Benralizumab ha demostrado reducir significativamente los niveles de eosinófilos, evitando la persistencia de la inflamación inducida por estas células inmunes y logrando de esta manera un mejor control de síntomas, una mejora de la función pulmonar, una disminución de las exacerbaciones, una menor necesidad de uso corticoides orales y una mejora de la calidad de vida²⁰⁷

El Benralizumab puede causar efectos adversos semejantes al Omalizumab, aunque también se ha asociado con un aumento en los niveles de creatina fosfoquinasa en sangre y un mayor riesgo de infecciones de las vías respiratorias bajas. Es importante monitorear a los pacientes para identificar y manejar estos efectos adversos de manera oportuna, garantizando así un tratamiento seguro y efectivo²⁰⁷.

Anti-interleucina-4R α subcutánea (Dupilumab): Recomendado para pacientes mayores de 6 años que sufren de asma eosinofílica o Tipo 2 severa, o para aquellos que requieren el uso continuo de corticosteroides orales²⁰⁸. Dupilumab actúa modulando la respuesta inflamatoria que contribuye al asma, ofreciendo una reducción en las exacerbaciones y mejora en la función pulmonar^{209,210}.

El uso de Dupilumab se ha asociado con varias reacciones adversas, entre las que se incluyen dolor en el sitio de inyección, infecciones de las vías respiratorias bajas, síntomas gastrointestinales, y elevación de eosinófilos. Con menor frecuencia, también se han reportado casos de conjuntivitis y anafilaxia^{211,212}.

Anti-linfopoyetina estromal tímica subcutánea (Tezepelumab): Aprobado para uso en pacientes mayores de 12 años con asma severa, Tezepelumab trabaja al bloquear una proteína clave en la cascada inflamatoria del asma (Alarminas)²¹³. Es eficaz en pacientes con diferentes tipos de inflamación asmática, no solo aquellos con elevación de eosinófilos o alergias específicas, pudiendo ser eficaces en los pacientes con fenotipos no T2²¹⁴. El uso de Tezepelumab se asocia con reacciones adversas como artralgias, dolor en el sitio de inyección, cefalea y faringitis^{214,215}. En nuestro país esta molécula está aprobada por DIGEMID, pero aún no está disponible en el mercado farmacéutico peruano.

Tiempo de tratamiento con medicación biológica:

La valoración de la eficacia del tratamiento biológico debe ser entre los **4 y 6 meses** después de su inicio²¹⁶ (**Figura 24**). Este período permite suficiente tiempo para que los biológicos actúen sobre el sistema inmunológico y muestren una mejora significativa en los síntomas del asma, la calidad de vida del paciente, y la reducción de exacerbaciones¹⁹⁹. Durante esta fase de evaluación, es importante monitorizar no solo la frecuencia y severidad de los síntomas, sino también otros indicadores clave como la función pulmonar y el uso de medicación de rescate.

Termoplastia bronquial

En Perú, el acceso a la Termoplastia bronquial, un tratamiento innovador para casos severos de asma es notablemente limitado y está asociado con altos costos, lo que restringe su disponibilidad principalmente a un pequeño grupo de pacientes que pueden costearlo o acceder a centros especializados que ofrecen este servicio²¹⁷. Esta situación destaca la necesidad de mejorar la infraestructura médica y las opciones de financiamiento para hacer este tratamiento más accesible a una mayor parte de la población que sufre de asma crónica y severa.

La Termoplastia bronquial está indicada para adultos con asma grave que continúan mostrando síntomas no controlados a pesar de haber optimizado el tratamiento convencional y de haber sido derivados a un centro especializado en asma. Esta opción se considera especialmente para aquellos pacientes que no son elegibles para terapias biológicas o que no tienen acceso a ellas. Es importante destacar que la Termoplastia no ha mostrado inferioridad al compararse con el tratamiento biológico²¹⁸.

De acuerdo con GINA, es crucial seleccionar cuidadosamente a los pacientes para la Termoplastia bronquial, excluyendo a aquellos con enfermedad sinusal crónica, infecciones torácicas frecuentes, o un FEV1 inferior al 60% del esperado¹⁵.

Azitromicina

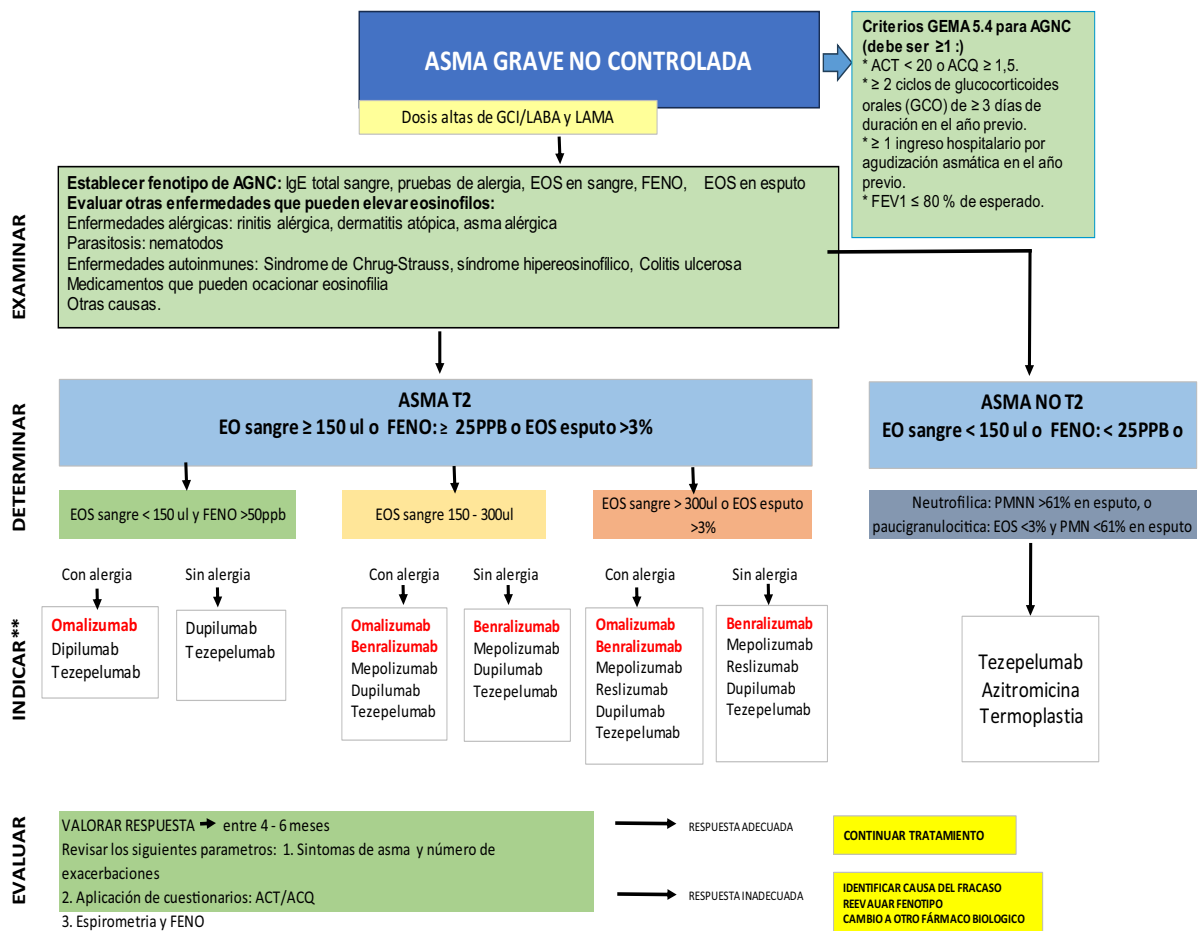
Por otro lado, el uso de azitromicina en Perú sigue las directrices establecidas para el tratamiento del asma en el escalón 5, como se recomienda internacionalmente. Este antibiótico es utilizado como una opción terapéutica para pacientes con asma severa que presentan exacerbaciones frecuentes, debido a su efecto inmunomoduladores, especialmente aquellos cuyos síntomas se asocian con infecciones respiratorias crónicas o ciertos fenotipos de asma no relacionados con alergias típicas²¹⁹. La azitromicina ayuda a reducir la frecuencia de las exacerbaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes, siendo una alternativa de tratamiento valiosa y relativamente accesible en comparación con opciones más costosas como la Termoplastia bronquial²²⁰.

El uso de azitromicina puede causar efectos secundarios como trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y dolores de cabeza. Aunque menos comunes, también puede provocar alteraciones hepáticas y eventos cardiovasculares serios como la prolongación del intervalo QT²²¹. Es importante considerar la posibilidad de generar resistencia bacteriana tras un uso prolongado²²². Es crucial que los pacientes informen a su médico sobre cualquier síntoma adverso para ajustar adecuadamente el tratamiento.

Corticoides orales

Como último recurso, se puede considerar la adición de corticosteroides orales de baja dosis (≤ 7.5 mg/día de prednisona equivalente) para algunos adultos con asma severa, pero el OCS de mantenimiento a menudo está asociado con efectos secundarios acumulativos sustanciales. Solo se debe considerar para adultos con control pobre de síntomas y/o exacerbaciones frecuentes a pesar de una buena técnica inhalatoria y adherencia al tratamiento del Paso 5, y después de excluir otros factores contribuyentes y prueba de otros tratamientos adicionales incluyendo biológicos donde estén disponibles y sean asequibles.

Figura 24: Tratamiento de AGNC según fenotipo



**Se resalta por disponibilidad en el Perú y eficiencia para su respectivo fenotipo inflamatorio (aplica solo para omalizumab y benralizumab)

Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

¿Como y cuando reducir la dosis en un adulto cuando su asma este bien controlada?

La gestión óptima del asma en adultos implica no solo alcanzar un control efectivo de los síntomas, sino también determinar con precisión cómo y cuándo ajustar la medicación para evitar tratamientos innecesariamente intensivos, garantizando así un manejo equilibrado de la enfermedad. Este ajuste de dosis debe realizarse de manera estratégica, considerando múltiples factores que incluyen la estabilidad de la función pulmonar y la frecuencia de los síntomas.

Según se detalla en la **Tabla 34**, el proceso para reducir la medicación se basa en una serie de criterios clínicos establecidos, que ayudan a tomar decisiones informadas sobre la reducción progresiva del tratamiento.

Este enfoque permite minimizar los riesgos de exacerbaciones mientras se reduce la carga farmacológica, lo que a su vez puede mejorar la tolerancia a largo plazo de la terapia y la calidad de vida del paciente.

1). Importancia de la Reducción del Tratamiento (Step Down):

- La reducción del tratamiento del asma en adultos y adolescentes es crucial una vez que se ha logrado un control estable de la enfermedad.
- Este enfoque busca mantener la efectividad en el control del asma y minimizar los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo.
- Además, apunta a optimizar los recursos de salud.

2). Condiciones para Considerar la Reducción del Tratamiento:

- Se recomienda considerar la reducción del tratamiento cuando los síntomas del asma han estado bien controlados y la función pulmonar ha sido estable durante al menos tres meses
- La reducción debe llevarse a cabo bajo condiciones ideales, como la ausencia de infecciones respiratorias y asegurando que el paciente no esté en situaciones que puedan desestabilizar su asma (ej. viajes o embarazo).

Proceso de Reducción del Tratamiento:

3). Tratar la reducción como un ensayo terapéutico, involucrando activamente al paciente en el proceso.

- Documentar meticulosamente el estado del asma del paciente, incluyendo el control de los síntomas, función pulmonar y factores de riesgo.
- Proporcionar instrucciones claras y un plan de acción escrito para el asma, permitiendo al paciente manejar ajustes en la medicación y reconocer cuándo es necesario revertir a una dosis más alta.

4). Supervisión y Seguridad en la Reducción de Dosis:

- Los estudios sugieren que es factible y seguro reducir las dosis de corticosteroides inhalados (GCI) entre un **25% y un 50% en intervalos de tres meses**
- Es vital realizar esta reducción bajo supervisión adecuada para monitorear cualquier cambio y ajustar el tratamiento según sea necesario.

5). Seguimiento Post-Ajuste:

- Programar visitas de seguimiento después de cada ajuste en el tratamiento para evaluar la respuesta del paciente y asegurar que el control del asma se mantenga.
- Prestar especial atención a pacientes con factores de riesgo para exacerbaciones, como aquellos con un historial de exacerbaciones en el año anterior o con limitación persistente del flujo aéreo.

6). Manejo de Pacientes de Alto Riesgo:

- Estos pacientes pueden requerir un monitoreo más intensivo y frecuente.
- Asegurar que cualquier signo de deterioro sea identificado rápidamente y se pueda intervenir de manera efectiva para prevenir exacerbaciones graves.

7). Beneficios de la Estrategia Personalizada:

- Adoptar una estrategia personalizada y basada en evidencia permite optimizar el tratamiento del asma.
- Este enfoque ayuda a mantener el bienestar del paciente y minimiza los riesgos asociados con un tratamiento excesivo.

Tabla 34. Desescalamiento del tratamiento del paciente adulto con asma.

Escalón actual	Medicación actual y dosis	Opciones para reducir la medicación si el asma está bien controlada y la función pulmonar es estable por ≥ 3 meses	Evidencia
Escalón 5	GCI-LABA de alta dosis más corticosteroides orales (OCS)	Si es asma severa tipo 2, añadir terapia biológica si es elegible y reducir OCS	A
		Optimizar terapia inhalada para reducir dosis de OCS	D
		Usar enfoque guiado por síntomas para reducir OCS	B
		Para dosis bajas de OCS, usar tratamiento alternado de dosis	D
	Terapia biológica más GCI-LABA de alta dosis	Cesar cualquier medicación adicional, especialmente OCS, luego considerar reducir GCI-LABA.	B
Escalón 4	Tratamiento de mantenimiento con dosis moderadas a	Continuar combinación GCI-LABA y reducir componente de GCI en 50%, usando formulaciones de dosis variable	B

	altas de GCI LABA	Precaución: Descontinuar LABA puede llevar a deterioro	A
		Cambiar a terapia de mantenimiento y alivio (MART) con GCI-formoterol, sin cambiar dosis de mantenimiento	A
	Formoterol* GCI en dosis medias como mantenimiento y aliviador	Reducir el mantenimiento de GCI-formoterol* a dosis bajas y continuar con el tratamiento de alivio de GCI-formoterol* en dosis bajas, según sea necesario.	
	GCI de dosis alta más un segundo controlador	Reducir la dosis de GCI en un 50% y continuar con el segundo controlador	
Escalón 3	GCI-LABA de dosis baja	Reducir GCI-LABA a una vez al día	D
		Precaución: Descontinuar LABA puede llevar a deterioro	A
	GCI-formoterol de dosis baja como mantenimiento y alivio	Reducir dosis de mantenimiento de GCI-formoterol a dosis baja y continuar como alivio de dosis baja de GCI-formoterol	C
		Considerar reducir a GCI-formoterol de dosis baja solo según necesidad	D
	GCI de dosis media o alta	Reducir dosis de GCI en 50% y continuar segundo controlador	A
		Agregar LABA puede permitir reducir dosis de GCI	B
Escalón 2	GCI de dosis baja de mantenimiento	Dosis única diaria (budesónida, mometasona, fluticasona)	A
		Cambiar a GCI-formoterol de dosis baja solo según necesidad cuando se toma SABA	A
		Cambiar a tomar GCI siempre que se tome SABA	B
	GCI de dosis baja de mantenimiento	Cambiar a GCI-formoterol de dosis baja solo según necesidad	A
		Precaución: No completar el tratamiento solo con SABA, porque aumenta el riesgo de exacerbaciones	B

Adoptado de: Global Initiative for A. GINA 2024 Report: Global Initiative for Asthma; 2024 [Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>].

Ejemplo práctico para el médico peruano para reducir la dosis de corticoides

En el contexto de la práctica médica en Perú, consideremos el caso de un paciente adulto diagnosticado con asma persistente moderada que ha alcanzado un buen control de su enfermedad. Este paciente ha estado utilizando una combinación de corticosteroides inhalados (ICS) y un broncodilatador de acción larga (LABA) durante los últimos seis meses. Durante este tiempo, ha mantenido

una frecuencia reducida de síntomas, no ha experimentado exacerbaciones y su función pulmonar ha sido estable, con un Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) consistentemente dentro del 70-80% del predicho para su edad y talla.

Pasos para reducir la dosis de corticosteroides:

1. **Evaluación inicial:** Antes de considerar la reducción de la dosis de ICS, es importante confirmar que el paciente ha mantenido un buen control del asma durante al menos tres meses. Esto incluye la ausencia de síntomas nocturnos más de una vez por semana, uso limitado del inhalador de rescate (menos de dos veces por semana), y niveles estables de VEF1 como se mencionó anteriormente.
2. **Consulta y planificación:** Durante la consulta, el médico debe revisar y discutir el historial de exacerbaciones y cualquier factor de riesgo potencial como infecciones respiratorias recientes o cambios en el entorno de vida o trabajo que podrían afectar el control del asma. Si el paciente está en una fase estable y no presenta factores de riesgo adicionales, se puede planear la reducción de la dosis.
3. **Reducción gradual de la dosis:** Con base en las recomendaciones clínicas, el médico puede optar por reducir la dosis de ICS en un 25% a 50%. Por ejemplo, si el paciente está con 500 mcg de fluticasona diariamente, la dosis puede ser reducida a 375 mcg o 250 mcg diarios. Esta reducción debe ser monitoreada de cerca, con instrucciones claras al paciente sobre cómo ajustar la dosis.
4. **Monitoreo y seguimiento:** Proporcionar al paciente un plan de acción escrito para el asma, que incluya cuándo y cómo usar medicamentos de rescate y cuándo buscar atención médica. Programar una visita de seguimiento en uno a tres meses para evaluar cómo el paciente está manejando la dosis reducida y para realizar pruebas de función pulmonar si es necesario.
5. **Ajustes adicionales basados en la respuesta:** Dependiendo de la respuesta del paciente a la dosis reducida, se puede considerar una

reducción adicional o, si el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas, revertir a la dosis anterior.

Tabla 35. PICO 14: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
<p>En personas de 18 o más años con asma grave no controlada ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas a seguir?</p>	
<p><u>Descentralización del medicamento a sectores públicos de terapia biológica.</u></p> <p>Es una buena práctica expandir la disponibilidad de terapias biológicas para el manejo del asma grave no controlada en Perú, asegurando que estas opciones de tratamiento estén accesibles no solo en los centros privados, sino también en el sector público y en áreas descentralizadas. Para lograrlo, es esencial implementar políticas que promuevan una distribución equitativa y una accesibilidad financiera adecuada, garantizando que todos los pacientes que necesiten estas terapias puedan acceder a ellas sin importar su ubicación geográfica o situación socioeconómica.</p> <p>Esta descentralización requiere un fortalecimiento significativo de la infraestructura de salud pública, incluyendo la implementación de centros de manejo del asma de alto nivel (con los recursos necesarios para administrar terapias biológicas) tanto en hospitales, clínicas e institutos especializados, que permitan la referencia y atención de la población de áreas tanto urbanas como rurales, así como a los pacientes de los sectores menos desarrollados. Además, se debe capacitar al personal médico en todo el país, asegurando que estén bien preparados para manejar estos tratamientos avanzados, desde la selección adecuada de pacientes hasta la monitorización de efectos adversos y la gestión de emergencias relacionadas.</p>	<p>BPC 1</p>

Personalización en el inicio de una terapia biológica**BPC 2**

La terapia biológica para pacientes con asma grave sea altamente personalizada y supervisada directamente por un médico especialista en neumología. Este enfoque debe basarse en una evaluación exhaustiva del fenotipo del asma del paciente, así como en la identificación y análisis de biomarcadores específicos que permitan seleccionar la terapia biológica más adecuada. La personalización del tratamiento es esencial para maximizar la eficacia clínica y minimizar los riesgos asociados.

Los neumólogos deben asegurarse de que el tratamiento seleccionado esté alineado con las necesidades clínicas individuales del paciente y que se realice un monitoreo continuo del tratamiento. Este monitoreo debe incluir la evaluación regular de la respuesta al tratamiento, la tolerancia del paciente y la adaptación de la terapia según sea necesario para optimizar los resultados a largo plazo. Además, la educación del paciente es crucial en este proceso; los médicos deben proporcionar información clara y comprensible sobre el uso de la terapia biológica, las expectativas de eficacia, los posibles efectos secundarios y la importancia de la adherencia al tratamiento.

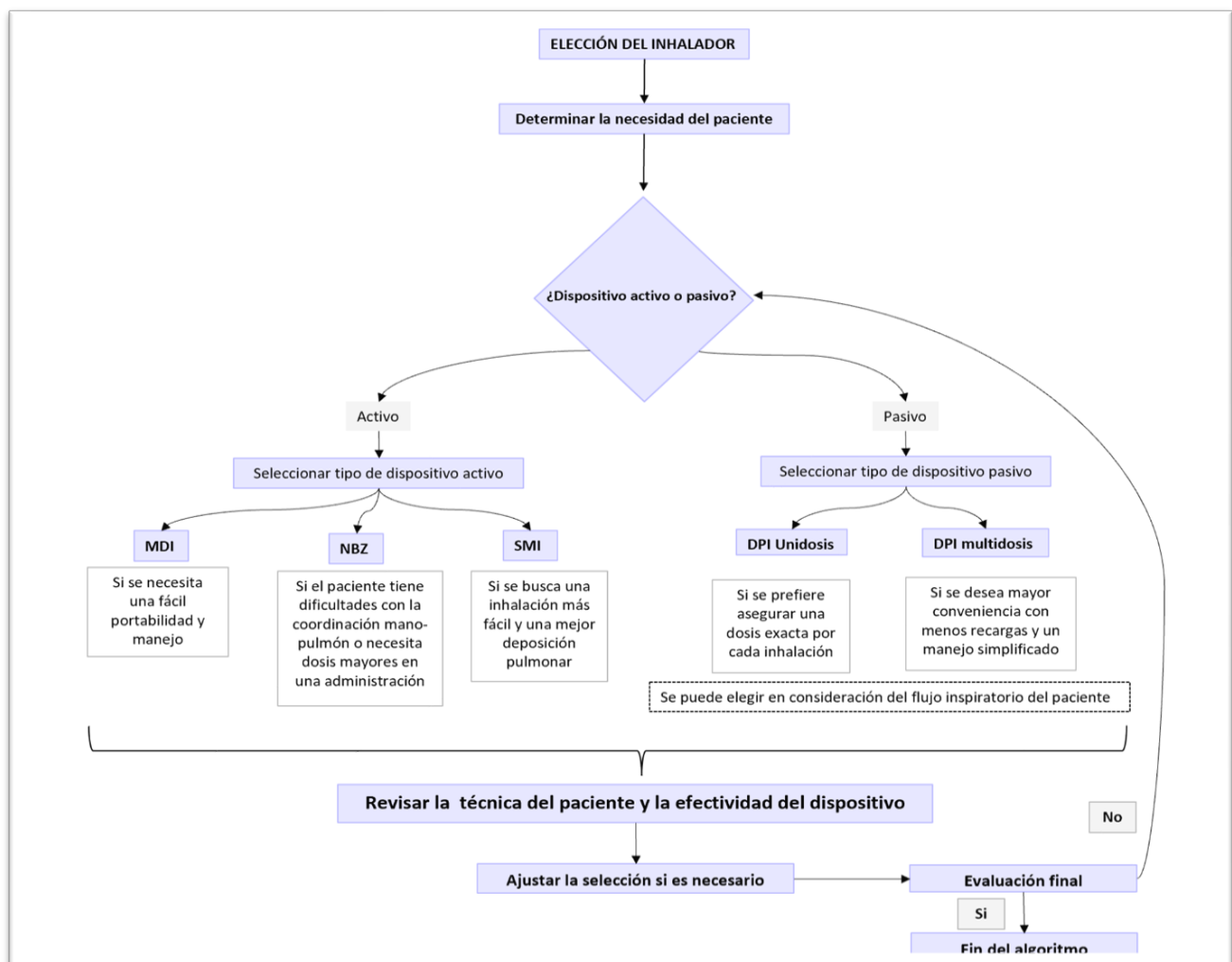
PICO 15: ¿Cuáles son los dispositivos de inhaloterapia más recomendados en el uso para el tratamiento del asma del adulto?

El GEG fundamentará sus recomendaciones en GEMA 5.4. y GINA. Además, el grupo ha evaluado la disponibilidad de inhaladores en Perú y han desarrollado un algoritmo específico para la recomendación del uso de estos dispositivos según cada situación clínica particular.

Clasificación de los dispositivos

La clasificación de los dispositivos de inhalación es fundamental para entender sus mecanismos de acción y su adecuada aplicación clínica en el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma y la EPOC. Estos dispositivos se pueden dividir en dos categorías principales: activos y pasivos, cada uno con características distintivas que influyen en su uso y eficacia (**Figura 25**).

Figura 25. Algoritmo simplificado de la elección del inhalador para el paciente adulto con asma.



Fuente: Propia

Dispositivos Activos: Los dispositivos de inhalación activos son aquellos que requieren una fuente de energía o fuerza externa para aerosolizar el medicamento, permitiendo una entrega más controlada y dirigida del fármaco a las vías respiratorias.

Dentro de esta categoría se encuentran los:

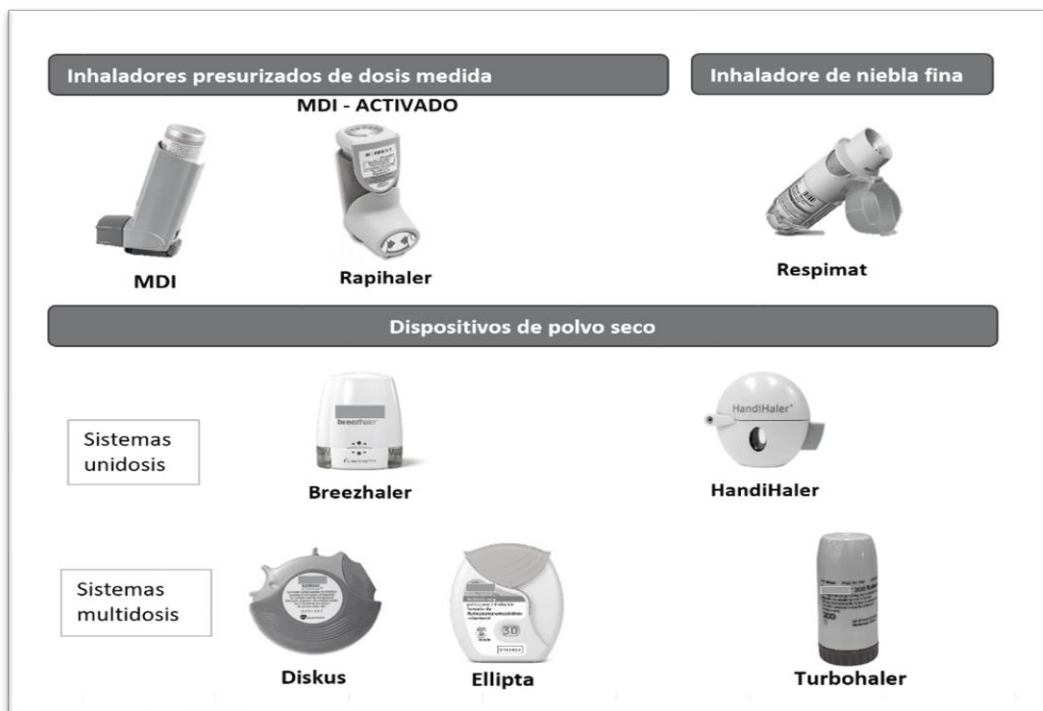
1. Inhaladores de Dosis Medida (MDI)
2. Nebulizadores (NBZ)
3. Inhaladores de Aerosol Suave (SMI)

Dispositivos Pasivos: En contraste, los dispositivos de inhalación pasiva dependen exclusivamente de la fuerza inspiratoria del usuario para dispersar el medicamento en forma de polvo hacia los pulmones.

Los Inhaladores de Polvo Seco (DPI) son representativos de esta categoría y se clasifican en dispositivos unidosis y multidosis.

1. Los DPI unidosis almacenan el medicamento en cápsulas o blísteres individuales que se cargan en el dispositivo antes de cada uso, asegurando la administración de una dosis precisa.
2. Los DPI multidosis contienen múltiples dosis de medicamento en un solo dispositivo, lo que los hace más convenientes para el manejo continuo sin la necesidad de recargar el dispositivo frecuentemente.

La **figura 26**. Presenta un gráfico que muestra los distintos dispositivos de inhaloterapia disponibles en el Perú.



Ventajas y desventajas generales de cada tipo de dispositivo

Los dispositivos de inhalación son cruciales en el manejo de enfermedades respiratorias. Cada tipo tiene ventajas específicas, como la portabilidad del dispositivo y la eficacia, pero también desventajas, como la necesidad de una técnica precisa y costos²²³. La elección adecuada depende de la condición del paciente, su habilidad para usar el dispositivo y el contexto clínico, garantizando así la efectividad del tratamiento^{224,225}.

Tabla 35. Características de los dispositivos en inhaloterapia

Dispositivo	Ventajas	Desventajas
MDI	Portátil y compacto, fácil de transportar.	Requiere técnica adecuada para eficacia máxima.
	Costo efectivo y ampliamente disponible.	Coordinación entre activación e inhalación necesaria.
	Variedad de medicamentos y combinaciones disponibles.	Uso incorrecto puede conllevar a un mayor depósito oral.
	Opciones con espaciadores para mejorar el depósito pulmonar	Necesidad de espaciador aumenta el tamaño y reduce portabilidad.
NBZ	Adecuado para pacientes con dificultades de coordinación o en estado grave.	Más caro y menos portátil que otros dispositivos.
	Permite el uso de una amplia gama de medicamentos.	Requiere electricidad o baterías para funcionar.
	Útil para administrar altas dosis de medicamentos.	Proceso de limpieza y mantenimiento más intensivo.
		Uso más prolongado y ruidoso durante la operación.
SMI	Produce una niebla suave que mejora el depósito pulmonar.	Generalmente más caros que los MDI y DPI.
	Menor necesidad de coordinación manual-respiratoria.	No tan ampliamente disponible como MDI o DPI.
	Alta eficiencia en la entrega del medicamento.	Requiere limpieza para evitar obstrucciones y mantener eficacia.
		Tamaño generalmente mayor que el de los DPI y algunos MDI.

DPI	No requiere coordinación de inhalación, más fácil de usar correctamente.	Requiere capacidad inspiratoria suficiente, no adecuado para crisis severas.
	Compactos y no requieren fuente de energía.	Sensibles a la humedad, lo que puede afectar la dosificación.
	Menos impacto orofaríngeo comparado con los MDI.	Algunos modelos son costosos y menos opciones de medicamentos.
	Varias opciones de diseño, incluyendo multidosis que reducen la frecuencia de recarga.	Dificultad de uso en flujos de aire débiles o en pacientes muy enfermos.

Fuente: -Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *European Journal of Internal Medicine.* 2020; 75:15-8.

- Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001;5(26):1-149.

¿Uso del MDI con o sin aerocámara?

De acuerdo con GEMA 5.4 y GINA, recomienda su uso con el MDI. Estos dispositivos pueden aumentar la biodisponibilidad del medicamento hasta en un 68% en comparación con su uso sin estos accesorios²²⁶. Este debe que aumenta la cantidad de fármaco que llega a las vías respiratorias y reducir la cantidad que se deposita en la boca y la garganta.

Evidencia a favor:

- Mejora la coordinación: La cámara espaciadora permite una mayor coordinación entre la activación del inhalador y la inhalación del medicamento, lo que es particularmente útil para niños, ancianos, o cualquier paciente que tenga dificultades para sincronizar la inhalación con la activación del MDI²²⁷.
- Reduce los efectos secundarios locales: Al disminuir el depósito de esteroides en la orofaringe, las cámaras espaciadoras reducen el riesgo de efectos secundarios locales como la candidiasis oral y la disfonía.
- Aumenta el depósito pulmonar del medicamento: Diversos estudios han demostrado que las cámaras espaciadoras pueden aumentar la cantidad de medicamento que alcanza los pulmones, mejorando así la eficacia del tratamiento del asma^{228,229}.
- El uso del MDI con aerocámara puede reducir los costos y emisiones de carbono hasta un 50%²³⁰.
- Facilita el uso en situaciones de emergencia: Durante una exacerbación asmática, el uso de una cámara espaciadora con un MDI puede ser tan

efectivo como el tratamiento con nebulizadores, con la ventaja añadida de ser más portátil y fácil de usar en diferentes entornos^{231,232}.

- El uso de MDI con espaciador o aerocámara aumenta el depósito pulmonar de un 9.5% hasta un 16.1 a 20.4%^{233,234}

Una aerocámara o espaciador es un dispositivo esencial para optimizar la administración de medicamentos inhalados, especialmente en pacientes con asma o EPOC. Las características principales de una buena aerocámara (**tabla 36**) incluyen su volumen, el material de fabricación, y la presencia de una válvula unidireccional. Los espaciadores de pequeño volumen (hasta 100 ml) son más portátiles, pero requieren una coordinación precisa entre la activación del inhalador y la inhalación, lo que puede ser complicado para algunos pacientes. Por otro lado, los espaciadores de volumen medio (100–350 ml) y grande (>700 ml) suelen incorporar válvulas unidireccionales que permiten una inhalación más controlada, asegurando que el medicamento se distribuya de manera uniforme en las vías respiratorias^{235,236}.

Estos dispositivos, aunque menos portátiles, son más efectivos para una inhalación correcta, especialmente en niños pequeños o personas con menor capacidad inspiratoria.

En general es recomendable cambiar la aerocámara cada 6 a 12 meses para garantizar su efectividad (aunque algunas aerocámaras como la modelo Vortex se pueden cambiar cada 24 meses), ya que el desgaste del material y el uso hace que las válvulas puedan verse afectadas en su funcionamiento²³⁷. Sin embargo, el reemplazo puede ser necesario antes de este período si el dispositivo muestra signos de daño, como grietas, válvulas que no funcionan correctamente, o si el material comienza a deteriorarse, lo que podría comprometer la entrega del medicamento. Además, una válvula atascada o sucia, que no se puede limpiar adecuadamente, es un indicativo claro de que se debe reemplazar el dispositivo.

El cuidado adecuado de la aerocámara también es crucial. Se debe limpiar regularmente, al menos una vez por semana, con agua tibia y un detergente suave, evitando el uso de paños para secar, ya que esto puede generar una carga electrostática en las superficies internas del dispositivo, especialmente si está hecho de plástico²³⁸. Es preferible dejarla secar al aire para mantener su funcionalidad óptima. Los espaciadores fabricados con materiales antiestáticos o metálicos no acumulan carga electrostática, lo que mejora la eficacia de la administración del medicamento, y en estos casos, la limpieza es más sencilla y menos propensa a afectar la performance del dispositivo.

Tabla 36. características de la cámara de retención con espaciador

Tamaño/volumen
Forma
Presencia de válvula(s)
Material de fabricación
Modo de interfaz con el paciente
Presencia de dispositivos o mecanismos de retroalimentación
MDI específico o adaptable universalmente

Fuente: 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. 2018 Jun 18;4(2):00065-2018. doi: 10.1183/23120541.00065-2018.

Dispositivos DPI según el flujo inspiratorio

El flujo inspiratorio es un factor crítico en la eficacia de los dispositivos de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias. En personas sanas, los picos inspiratorios normales pueden variar entre **130 y 140 litros por minuto (L/min)** cuando se mide a través de la nariz, mientras que, a través de la boca, estos valores suelen ser más altos, oscilando entre **200 L/min (3.3 L/s)** y un máximo aproximado de **552 L/min (9.2 L/s)**^{239,240}.

La resistencia de un DPI es determinante en la cantidad de flujo inspiratorio que un paciente necesita generar para garantizar una administración efectiva del medicamento. Los DPI requieren que el paciente inhale con rapidez y fuerza, lo que permite que el polvo se disperse en partículas lo suficientemente pequeñas como para ser transportadas profundamente en los pulmones²²⁵. La resistencia del dispositivo, que puede variar significativamente entre diferentes modelos de DPI, influye directamente en la velocidad y fuerza del flujo de aire necesario para una inhalación efectiva²⁴¹. Un DPI con alta resistencia requerirá un esfuerzo inspiratorio mayor por parte del paciente, mientras que uno con baja resistencia puede ser más fácil de usar, especialmente en pacientes con función pulmonar comprometida²³⁵. Es esencial seleccionar un DPI que se ajuste a la capacidad inspiratoria del paciente para asegurar una terapia óptima.

Un DPI con alta resistencia requerirá un mayor esfuerzo inspiratorio por parte del paciente para alcanzar el flujo de aire necesario que permita una óptima dispersión y deposición del medicamento en las vías respiratorias. Esto puede ser un desafío para pacientes con capacidad pulmonar reducida, como aquellos con enfermedades respiratorias avanzadas o debilitantes²⁴². En contraste, un DPI con menor resistencia no requerirá un flujo inspiratorio tan fuerte, lo cual podría ser más adecuado para pacientes con menor capacidad de generar flujos inspiratorios elevados (**tabla 37**).

Tabla 37. Dispositivos y sus valores mínimos requeridos de caudal inspiratorio

DISPOSITIVO*	FLUJO INSPIRATORIO (inhalación)		Biodisponibilidad
	Mínimo	Óptimo	
MDI		< 20L/min	10 – 12%
MDI con espaciador		< 20L/min	10 – 20% ²⁴³
Respimat		< 20L/min	39.2 – 67% ^{244,245}
Handihaler	20	30 L/min	10 – 46.7% ^{241,246}
Diskus	30	30 L/min	10 – 20.3% ²⁴⁷
Ellipta	30	30 L/min	12.9 – 25.8% ²⁴⁸
Breezehaler	50	100 L/min	20 – 39% (24,29) ^{241,249}
Turbuhaler	30	60 L/min	15 – 69.3% (79 – 77) ^{248,250,251}

Fuente: -Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respiratory Medicine*. 2016; 118:65-75.
 -Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak Inspiratory Flow Rate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(6):381-7.
 -Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med*. 2002;96(5):293-304.
 -Baloira A, Abad A, Fuster A, García Rivero JL, García -Sidro P, Márquez -Martín E, et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16:1021-33.

Handihaler

El Handihaler® es un inhalador de polvo seco conocido por su alta resistencia, lo que implica que puede requerir un esfuerzo inspiratorio por parte del usuario. Este dispositivo es capaz de liberar dosis efectivas incluso a flujos tan bajos como 20 L/min, estableciendo este como el flujo inspiratorio mínimo requerido²⁵². Sin embargo, para una administración óptima del medicamento, se recomienda un flujo de al menos 28.3 L/min, siendo ideal rondar los 30 L/min. Aunque el Handihaler® ofrece la ventaja de funcionar eficazmente en un amplio rango de flujos inspiratorios, la reducción del flujo a 20 L/min puede disminuir la liberación de la dosis en un 20%²⁵³. Esto podría limitar su eficacia en pacientes con capacidad pulmonar comprometida que no puedan alcanzar flujos más altos²⁵⁴. En conclusión, es conocido por su durabilidad y capacidad para funcionar en una amplia gama de flujos inspiratorios. Aunque requiere un mayor esfuerzo para inhalar, es eficaz incluso en pacientes con flujos inspiratorios reducidos, aunque con una ligera disminución en la liberación de la dosis.

Diskus

El Diskus® (Accuhaler®) es un inhalador de polvo que tiene una resistencia media y viene con una tira de blíster que contiene 60 dosis individuales²⁵⁵. Cada inhalación libera una dosis, lo cual simplifica su uso. Este dispositivo necesita un flujo inspiratorio de al menos 30 L/min para funcionar correctamente, de acuerdo con estándares internacionales. Aunque algunos estudios indican que un flujo mayor podría facilitar la administración del medicamento, investigaciones adicionales sugieren que aumentar el flujo más allá de este mínimo no mejora notablemente la entrega del medicamento²⁵⁶. Una ventaja del Diskus® es su capacidad para liberar dosis de manera consistente con el flujo adecuado. Sin embargo, esta característica también podría ser limitante para pacientes con capacidad pulmonar reducida que no logran alcanzar el flujo necesario para una administración efectiva del medicamento²⁵⁷. En conclusión, es fácil de usar y no requiere una coordinación precisa entre la inhalación y la activación, lo que lo hace adecuado para una amplia gama de pacientes. Ofrece una dosis premedida con una resistencia moderada, asegurando una administración consistente del medicamento.

Ellipta

El Ellipta® es un inhalador de resistencia media que utiliza una combinación de **Fluticasona furoato y Vilanterol** al momento en nuestro país. Este dispositivo es conocido por entregar dosis consistentes en un amplio rango de flujos inspiratorios, específicamente entre 30 y 90 L/min, según estudios recientes. Aunque no se establece un límite inferior exacto para un flujo inspiratorio adecuado, se sugiere que el dispositivo funciona eficientemente a partir de los 30 L/min^{258,259}. Esta característica permite que el Ellipta® sea efectivo para una amplia gama de pacientes, incluyendo aquellos con capacidades pulmonares moderadamente reducidas. Sin embargo, la ausencia de datos por debajo de 30 L/min plantea una posible limitación para pacientes con capacidades pulmonares significativamente comprometidas, quienes podrían no beneficiarse plenamente de la terapia con este inhalador²⁵⁴. Esto hace que el Ellipta® sea ideal para aquellos que pueden alcanzar o superar el flujo inspiratorio mínimo recomendado, pero menos adecuado para pacientes con severas restricciones respiratorias.

Breezhaler

El Breezhaler® es un inhalador de polvo seco que destaca por su baja resistencia al flujo y utiliza cápsulas para administrar dosis individuales. Este dispositivo es eficiente en un rango de flujo inspiratorio de 50 a 100 L/min, con estudios indicando que la mejor entrega de la dosis se logra en flujos cercanos a los 100 L/min²⁴¹. A estos niveles, se entrega aproximadamente el 80% de la dosis objetivo, y la masa de partículas finas se mantiene consistente, optimizando la absorción del medicamento en los pulmones²⁶⁰. Ideal para pacientes con capacidad pulmonar suficiente para alcanzar estos flujos, el Breezhaler® muestra un desempeño destacado en la administración de medicamentos, como en el caso de pacientes con EPOC en etapas moderadas a severas²⁴⁹. Sin embargo, este requisito de flujo más alto puede representar una desventaja para aquellos con limitaciones respiratorias significativas, quienes podrían no ser capaces de alcanzar el flujo inspiratorio mínimo efectivo de 50 L/min, limitando así la eficacia del tratamiento en este grupo de pacientes.

Turbuhaler

El Turbuhaler® es un inhalador de polvo seco cuya eficacia depende significativamente del flujo de aire que el usuario pueda generar al inhalar. Para que la liberación del medicamento sea adecuada, es necesario un flujo inspiratorio mínimo de 30 L/min²⁵⁶. Sin embargo, para obtener una mejor distribución del medicamento en los pulmones y una óptima calidad del aerosol, se recomienda un flujo de 60 L/min o superior²⁶¹. A flujos menores de 30 L/min, aunque algunos medicamentos como los betas agonistas (por ejemplo, la terbutalina) pueden tener efecto, la calidad del aerosol no es la ideal, lo cual puede reducir la efectividad del tratamiento²⁶². Esto es especialmente crítico para medicamentos antiinflamatorios, como los corticosteroides inhalados, que necesitan una alta concentración de partículas finas para penetrar en las partes más profundas de los pulmones²⁶³. En resumen, aunque el Turbuhaler® funciona bien dentro de una amplia gama de flujos, su rendimiento es limitado en pacientes que no logran generar los flujos más elevados, lo cual es una desventaja en el tratamiento de afecciones respiratorias graves.

Escenarios para la elección de un dispositivo.

El algoritmo de elección de dispositivos para el tratamiento de enfermedades respiratorias se centra en adaptar la selección del dispositivo a las características específicas y necesidades del paciente, promoviendo así un manejo más eficaz de la enfermedad. Este enfoque tridimensional implica educar al paciente sobre

el uso correcto del dispositivo, evaluar la efectividad del mismo en el control de la enfermedad y la satisfacción del paciente, y finalmente, elegir el dispositivo más adecuado basándose en las habilidades del paciente para realizar una inhalación voluntaria, rápida y profunda²⁶⁴.

Para pacientes incapaces de realizar una inhalación profunda y rápida, se recomiendan dispositivos que no dependan de la fuerza del flujo inspiratorio, como MDI con espaciador, que facilitan la administración del medicamento sin requerir una coordinación compleja²⁶⁵. En contraste, los dispositivos como los DPI (inhaladores de polvo seco) son más adecuados para aquellos que pueden generar un flujo inspiratorio suficiente y tienen buena coordinación mano-dispositivo (**Figura 27**).

Figura 27. Algoritmo de tratamiento. Elección de dispositivo centrado en el paciente.

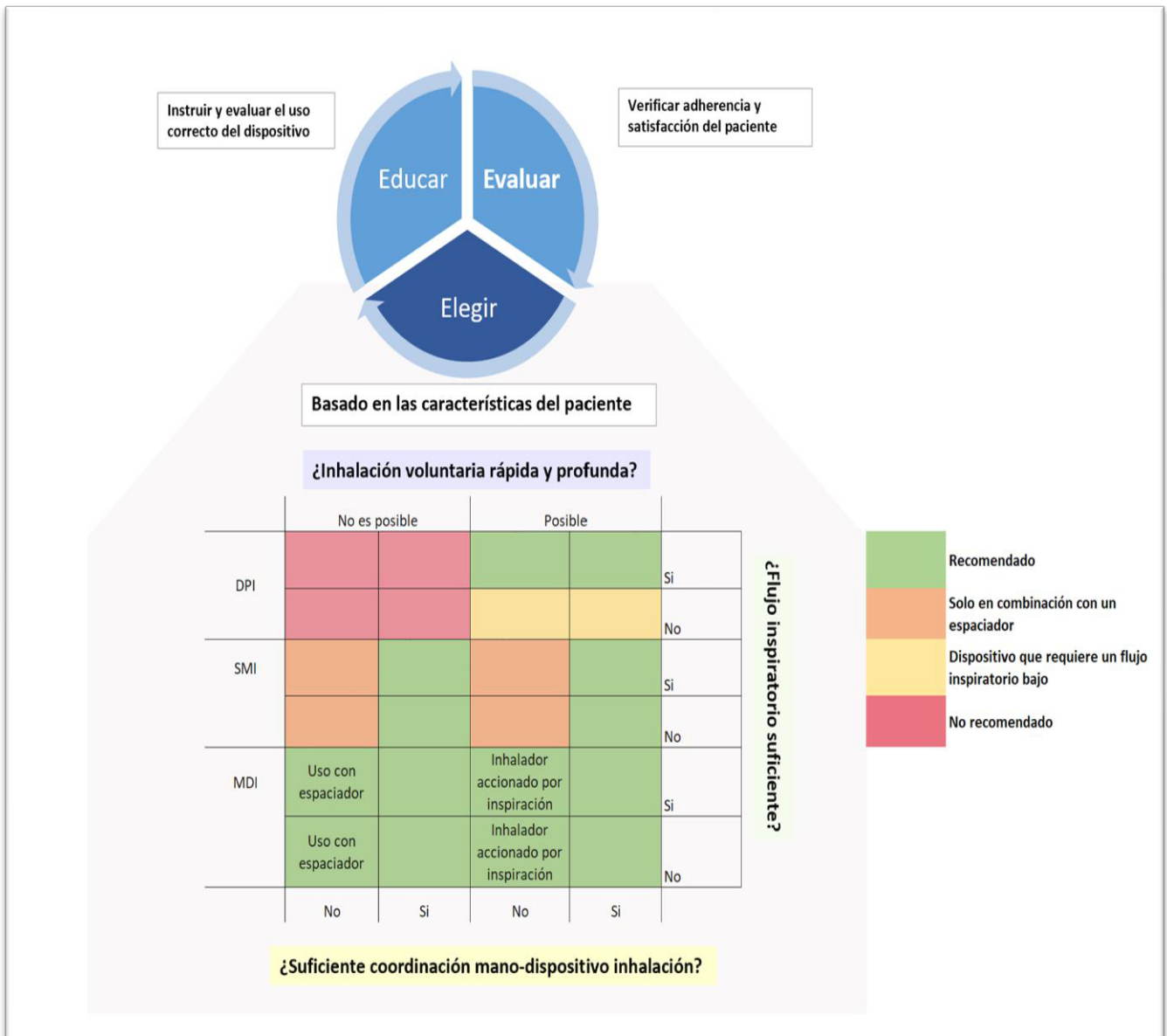


Tabla 38. PICO 15: Recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
<p>PICO 15: ¿Cuáles son los dispositivos de inhaloterapia más recomendados en el uso para el tratamiento del asma del adulto?</p>	
<p><u>Uso del MDI con o sin aerocámara:</u></p> <p>Se recomienda utilizar siempre el inhalador de dosis medida (MDI) con aerocámara o espaciador, especialmente en pacientes que tienen dificultades de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación. El uso de la aerocámara mejora la deposición pulmonar del medicamento, reduciendo su depósito en la boca y garganta y minimizando los efectos secundarios locales, como la candidiasis oral. Además, facilita la administración en poblaciones vulnerables como niños, ancianos o personas con capacidades limitadas, y puede ser tan efectivo como el uso de nebulizadores en situaciones de exacerbaciones asmáticas.</p>	R1
<p><u>Uso del DPI según flujo inspiratorio:</u></p> <p>Dado que los inhaladores de polvo seco (DPI) requieren un esfuerzo inspiratorio adecuado para su correcta utilización, se recomienda evaluar idealmente la capacidad inspiratoria del paciente mediante dispositivos de medición específicos (como el medidor de flujo pico). En el contexto peruano, donde este tipo de evaluación no siempre está disponible, es importante seleccionar un DPI adecuado en función de la clínica del paciente y su capacidad respiratoria percibida, priorizando el uso de DPI de baja resistencia en aquellos con menor capacidad pulmonar. Es crucial que el personal de salud esté capacitado para evaluar manualmente la capacidad de inhalación y ajustar la elección del dispositivo según las características individuales del paciente.</p>	R2

Elección centrada en el paciente del dispositivo de inhaloterapia:

La selección del dispositivo de inhalación debe ser siempre personalizada y centrada en el paciente, considerando factores como la habilidad del paciente para utilizar el dispositivo, su capacidad inspiratoria, el contexto clínico y la preferencia individual. El éxito del tratamiento inhalado depende tanto de la eficacia del dispositivo como de la capacidad del paciente para usarlo correctamente. Se recomienda educar a cada paciente sobre el uso adecuado del inhalador, realizando pruebas prácticas y revisiones periódicas de la técnica para asegurar un uso efectivo y optimizar el control del asma.

R3

PICO 16: ¿Cómo se diagnóstica y maneja la crisis asmática en adultos?

Definición

La crisis asmática, también conocida como **exacerbación, agudización o ataque de asma**, se define como un episodio caracterizado por el empeoramiento agudo del estado clínico basal de un paciente con asma^{54,266}. Este deterioro se manifiesta mediante la progresión de síntomas respiratorios como tos, sibilancias, opresión torácica, disnea y una disminución de la función respiratoria²⁶⁷.

Forma de presentación

De acuerdo con GEMA 5.4, la crisis asmática, se puede clasificar de la siguiente manera:

A) Instauración rápida:

- Mecanismo de broncoconstricción.
- Mayor gravedad inicial.
- Respuesta rápida y favorable.
- Desencadenantes: alérgenos inhalados, fármacos, alimentos, estrés.

B) Instauración lenta

- Más frecuente.
- Mecanismo inflamatorio.
- Respuesta más lenta.
- Desencadenantes: Infecciones de vías respiratorias o mal control de la enfermedad.

Gravedad:

La crisis asmática se clasifica en cuatro niveles: **leve, moderada, grave y crisis vital o casi fatal**⁵⁴. El **asma fatal**, por otro lado, es un episodio de asma que resulta en la muerte del paciente como consecuencia de un ataque severo que no pudo ser controlado o revertido²⁶⁸. Se ha documentado una frecuencia de asma fatal del 4.8%, y se estima que el 23% de los pacientes dados de alta de la UCI tras una exacerbación asmática pueden fallecer en los siguientes seis años^{269,270}.

En la **tabla 39** se describen los principales factores de riesgo para una crisis asmática, entre los cuales se incluyen antecedentes de asma casi fatal, admisión a la UCI, y el uso de corticosteroides orales. Los factores asociados a la mortalidad incluyen el uso excesivo de agonistas beta2, hospitalizaciones recurrentes y la presencia de comorbilidades asociadas.

Tabla 39. Principales factores asociados al riesgo de crisis asmática y mortalidad

Factores de riesgo	Riesgo de crisis asmática	Riesgo de mortalidad por crisis asmática
Antecedentes de asma casi fatal que requirió intubación y ventilación mecánica.	OR=4.74 - 12.9	
Admisión UCI	OR=5.14	
Hospitalización o visita de urgencia por asma en el último año.	OR=2.62	OR: 8.6*
Uso actual o reciente de corticosteroides orales (un indicador de la gravedad del evento).	OR = 2.71	
Aumento de medicación en los últimos 12 meses	OR: 6.21	OR: 3,44*
Uso excesivo de B2 - agonistas	-	OR: 7.44*
Mala adherencia a los medicamentos que contienen corticosteroides inhalados y/o falta de adherencia a un plan de acción escrito para el asma.	-	OR: 2.79* - 4.40*
Historia de experiencias alérgicas y atópicas	OR: 3.24 - 5.35	
Varias comorbilidades, incluidas neumonía, diabetes, septicemia, infecciones genitourinarias y arritmias, se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de muerte	-	OR: 2,75* - 4.25*

Adoptado de: Global Initiative for A. GINA 2024 Report: Global Initiative for Asthma; 2024
[Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>].

Evaluación de la gravedad del asma

La evaluación de la gravedad del asma es prioritario debido que determina el tratamiento por lo que debe ser rápido y oportuno. Es fundamental realizar una historia clínica breve mientras se lleva a cabo el examen físico simultáneamente^{271,272}. El grupo elaborador de la guía propone seis preguntas clave que deberían formularse al paciente para ayudar al médico a identificar una exacerbación:

1. ¿Le han diagnosticado asma o le han mencionado que podría tener asma?

Esta pregunta es esencial para establecer si el paciente tiene un diagnóstico previo de asma o si hay sospecha de la enfermedad. Algunos pacientes son diagnosticados de asma después de experimentar por primera vez una crisis asmática.

2. ¿Hace cuánto tiempo comenzó a notar el aumento de los síntomas?

Determinar la temporalidad del inicio de los síntomas es crucial para evaluar la progresión de la exacerbación. Esto ayuda a identificar si la situación es reciente o si se trata de un empeoramiento progresivo, lo que puede influir en la elección del tratamiento y en la necesidad de intervención urgente.

3. ¿Reconoce cuál fue la causa de la exacerbación de sus síntomas (si se conoce)?

Identificar el desencadenante de la exacerbación, como una alergia, infección, exposición a irritantes, o falta de adherencia al tratamiento, permite al médico adoptar medidas específicas para eliminar o reducir el impacto de este factor, además de orientar las recomendaciones preventivas futuras.

4. ¿Le han diagnosticado alguna enfermedad adicional (comorbilidades) o está recibiendo algún tratamiento?

Las comorbilidades y los tratamientos concomitantes pueden complicar el manejo del asma y aumentar el riesgo de exacerbaciones o mortalidad.

5. ¿Está cumpliendo con el tratamiento indicado por su médico para el manejo de su asma?

Evaluar la adherencia al tratamiento es fundamental, ya que el incumplimiento terapéutico es una de las principales causas de exacerbaciones. Si el paciente no está siguiendo el tratamiento, el médico puede abordar este problema directamente, ajustando las recomendaciones y reforzando la importancia de la adherencia.

6. ¿Ha tenido la necesidad de aumentar la frecuencia en el uso de sus inhaladores (como salbutamol)?

Un aumento en el uso de inhaladores de rescate como el salbutamol o GCI puede indicar un empeoramiento del control del asma, lo que sugiere la presencia de una exacerbación.

Evaluación de la gravedad

Gema 5.4 evalúa en 02 etapas la gravedad del asma⁵⁴:

1. Evaluación inicial, estática o pretratamiento: Consiste en la evaluación sistemática enfocada a determinar la gravedad de crisis asmática

El examen físico debe centrarse en la evaluación de los signos de gravedad, incluyendo los signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y saturación de oxígeno). También es fundamental evaluar el nivel de conciencia, la capacidad del paciente para completar frases, observar el uso de músculos accesorios durante la respiración y detectar la presencia de sibilancias²⁷³.

La evaluación de complicaciones asociadas, tales como anafilaxia, neumonía, atelectasia, neumotórax o neumomediastino, es esencial y debe ser considerada junto con signos de otras afecciones que podrían causar dificultad respiratoria, como insuficiencia cardíaca, obstrucción por cuerpo extraño y embolia pulmonar²⁷⁴⁻²⁷⁶. Dada la variedad de posibles complicaciones, es crucial que el médico responsable solicite exámenes de apoyo diagnóstico, como la radiografía de tórax, para realizar una evaluación completa y precisa del estado del paciente²⁷³.

Es fundamental considerar tanto la gasometría arterial (PaO₂ en mmHg) como la medición del PEF (flujo espiratorio máximo) o el VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)²⁷⁷. Estas herramientas son esenciales para determinar la gravedad inicial de la crisis asmática y para evaluar la respuesta al tratamiento. Además, permiten una valoración precisa de la severidad de la crisis. En caso de desconocer el valor basal del paciente, se puede calcular el porcentaje respecto al valor predicho. Con base en esto, se clasifica la crisis como leve si el VEF₁ o PEF es superior al 70%, moderada entre el 50% y 70%, y grave si es inferior al 50%^{278,279}. Un valor menor al 33% del VEF₁ sugiere un alto riesgo de desarrollar hipercapnia, lo cual es indicativo de asma casi fatal o crisis vital⁵⁴. En la **tabla 40**, una versión adoptada de GEMA 5.4, puede visualizarse una evaluación detallada que debe considerarse para determinar gravedad del asma.

No es necesario evaluar todos estos criterios para determinar la gravedad de la crisis. En la práctica clínica, la gravedad puede establecerse utilizando un subconjunto de estos criterios, enfocándose en los más relevantes para la situación específica del paciente. Por ejemplo, si un paciente presenta disnea intensa, incapacidad para hablar en frases completas, uso evidente de la musculatura accesoria, y una saturación de oxígeno por debajo del 90%, se puede concluir que está experimentando una crisis asmática grave sin necesidad de medir otros parámetros como el PaO₂ o el PaCO₂ en ese momento. La evaluación debe ser rápida y eficiente, priorizando los signos más críticos para la intervención inmediata.

2. Evaluación dinámica o postratamiento: El objetivo es medir la respuesta de acuerdo al tratamiento inicial, del cual se observa el grado de obstrucción y la posibilidad de emplear otras pruebas diagnósticas

Tabla 40. 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	Bradipnea, 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 conciencia	Normal	Normal	Normal	Disminuido o coma
FEV1 o PEF (valores de referencia)	> 70 %	< 70 %	< 50 %	No procede
SaO2	> 95 %	< 95 %	< 90 %	< 90 %
PaO2 (mm Hg)	Normal	< 80 (hipoxemia)	< 60 (insuficiencia respiratoria parcial)	< 60
PaCO2	< 40	< 40	< 40	> 45 (insuficiencia respiratoria hipercápnica)

Adoptado de: -Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), la versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

Indicaciones para posibilidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o intermedios

El reconocimiento temprano del asma en **crisis vital o grave** es fundamental, dado que estos pacientes generalmente requieren ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en una unidad de cuidados intermedios. Esto se debe a que entre el 36% y el 46% de ellos necesitarán ventilación mecánica dentro de las primeras 24 horas tras su ingreso^{280,281}.

Por lo tanto, es crucial tener en cuenta tanto las indicaciones relativas como las inmediatas para la intubación, con el objetivo de mejorar significativamente las posibilidades de supervivencia del paciente.

Tabla 41. Indicaciones de intubación del paciente con crisis asmática.

Indicaciones Relativas	Indicaciones absolutas
Agotamiento progresivo	Paro cardíaco
Aumento en el uso de músculos accesorios o cambio en la frecuencia/profundidad de la respiración	PaO ₂ < 60 kPa y/o PaCO ₂ > 45 kPa
Cambio en la postura o el habla	Obnubilación severa o coma
Fracaso en revertir la acidosis respiratoria severa a pesar de la terapia intensiva	Insuficiencia respiratoria inminente con jadeo o incapacidad para hablar
Sensorio alterado	Paro respiratorio
Hipoxemia severa con administración máxima de oxígeno	
Tórax silencioso	

Fuente: Talbot T, Roe T, Dushianthan A. Management of Acute Life -Threatening Asthma Exacerbations in the Intensive Care Unit. *Applied Sciences*. 2024;14(2):693.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las crisis asmáticas debe iniciarse lo antes posible debido al alto riesgo de progresión hacia formas más graves de la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento es revertir la obstrucción del flujo aéreo y aliviar los síntomas asociados para estabilizar al paciente⁵⁴. Para guiar de manera efectiva las intervenciones terapéuticas, se recomienda seguir un algoritmo de tratamiento basado en los valores VEF1 o del PEF.

CRISIS LEVE

Una crisis asmática leve, los pacientes generalmente experimentan síntomas manejables que no interfieren significativamente con las actividades diarias²⁸². Los signos típicos incluyen disnea leve, capacidad para hablar en párrafos completos y ausencia de uso de musculatura accesoria. La frecuencia respiratoria puede estar ligeramente aumentada, pero sin llegar a ser aguda. En estos casos, el PEF o VEF1 se mantienen por encima del 70% del valor predicho para el paciente, indicando una obstrucción del flujo aéreo relativamente baja. El manejo de una crisis asmática leve generalmente incluye el uso de

broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas y puede ser manejado de manera segura en el hogar, con seguimiento médico según sea necesario para asegurar que los síntomas no progresen.

El tratamiento inicial de la crisis asmática leve incluye la administración de salbutamol en dosis de 200 a 400 µg, equivalentes a 2 a 4 puff, utilizando una cámara de inhalación para optimizar la entrega del fármaco a las vías respiratorias^{283,284}. Conforme a las directrices establecidas en la GEMA 5.4, se recomienda continuar la administración de 2 inhalaciones cada 3 a 4 horas hasta la resolución completa de los síntomas.

Si el paciente muestra una respuesta favorable dentro de las primeras 2 horas, caracterizada por un PEF superior al 80% de su valor predicho o la reversión total de los síntomas, se puede considerar el alta médica⁵⁴. La terapia de seguimiento debe incluir prednisona oral a dosis de 50 mg diarios durante 5 a 7 días y un régimen de inhaloterapia que combine GCI y LABA

CRISIS MODERADA Y GRAVE

En las crisis moderadas de asma, los pacientes enfrentan un aumento significativo en la severidad de los síntomas que interfiere con sus actividades cotidianas. La disnea se vuelve más pronunciada y, por lo general, los pacientes hablan en frases cortas debido a la dificultad respiratoria. La frecuencia respiratoria excede las 20 respiraciones por minuto y la cardíaca puede sobrepasar los 100 latidos por minuto. Se observa un uso claro de la musculatura accesoria y es posible detectar sibilancias al auscultar. En estas condiciones, el PEF o VEF1 cae típicamente por debajo del 70% del valor predicho.

Cuando la crisis evoluciona a un estado grave, la obstrucción aérea se vuelve extremadamente pronunciada, poniendo en riesgo la vida del paciente. En esta etapa, la disnea es intensa, reduciendo la capacidad del paciente a emitir solo palabras sueltas. La frecuencia respiratoria puede superar las 25 respiraciones por minuto, con una frecuencia cardíaca que a menudo excede los 120 latidos por minuto, y la presión arterial puede permanecer estable o disminuir. El uso de la musculatura accesoria es muy evidente y el nivel de conciencia puede alterarse debido a hipoxia y/o hipercapnia. En estas circunstancias graves, el VEF1 o PEF generalmente está por debajo del 50% de lo esperado, requiriendo una atención médica urgente y potencialmente medidas de soporte avanzadas como la ventilación mecánica.

CASI FATAL O CRISIS VITAL

El asma casi fatal o crisis vital representa la forma más extrema de exacerbación asmática, caracterizada por una obstrucción respiratoria crítica que pone en inminente riesgo la vida del paciente²⁷³. En esta situación, la función pulmonar está severamente comprometida, con una marcada hipoxemia y, en muchos casos, hipercapnia. Los pacientes pueden presentar signos de agotamiento extremo, incapacidad para hablar, uso de músculos accesorios, y, en ocasiones, un "tórax silente" debido a la ausencia de flujo de aire²⁷⁰. Esta condición requiere intervención médica inmediata, incluyendo ventilación mecánica y administración agresiva de medicamentos, como broncodilatadores y corticosteroides, para revertir la obstrucción.

Oxigenoterapia

En estas situaciones, el tratamiento incluye la administración de oxígeno suplementario para asegurar una saturación de oxígeno superior al 92%⁵⁴. En casos donde exista riesgo de hipercapnia, se recomienda mantener la saturación de oxígeno entre el 93% y el 95%¹⁵. Una vez que el paciente se haya estabilizado manteniendo saturación adecuada sin oxígeno suplementario y FR como FC en rangos normales, se debe considerar retirar el soporte oxigenatorio.

CNAF y VNI

El GEG recomienda el uso preferente de la cánula nasal de alto flujo (CNAF) en pacientes con crisis asmática grave o en aquellos que presentan hipoxemia a pesar del uso de oxígeno suplementario administrado mediante cánula nasal o mascarilla Venturi. Esto se debe a que la CNAF ha demostrado reducir de manera más significativa las frecuencias respiratorias a las 48 horas en comparación con la ventilación no invasiva (VNI), además de asociarse con estancias más cortas en la UCI y brindar mayor comodidad al paciente^{242,285}. Por otro lado, el uso de VNI podría considerarse en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnic; sin embargo, GEMA 5.4 recomienda que su aplicación se realice bajo una estricta vigilancia, ya que el fracaso de la VNI está asociado con una mayor duración de la hospitalización y un incremento en la mortalidad²⁸⁶.

SABA/SAMA – LABA/GCI

Es fundamental intensificar el uso de broncodilatadores como salbutamol y bromuro de ipratropio. Preferiblemente, estos deberían administrarse mediante un MDI y una cámara de inhalación en lugar de **nebulización continua**. Esto se debe a que el uso de MDI y cámara de inhalación permite una administración más eficaz de la dosis, resultando en un tratamiento más costo-efectivo²⁸⁷.

Aunque no se observan diferencias significativas en términos de ingreso hospitalario o progresión de la enfermedad, el uso de espaciador o cámara de inhalación ha demostrado reducir la duración de la estancia en el departamento de emergencia²³¹.

El uso combinado de bromuro de ipratropio con salbutamol ha demostrado ser significativamente más efectivo que el uso de salbutamol en monoterapia para mejorar la función pulmonar en pacientes con crisis asmáticas **moderadas o graves**. Esta combinación no solo optimiza la broncodilatación al actuar en diferentes receptores del sistema respiratorio, sino que también se asocia con una reducción en las tasas de ingreso hospitalario. Además, en lugar de depender exclusivamente del salbutamol, también es eficaz el empleo de combinaciones de glucocorticoides inhalados (GCI) y agonistas beta de acción prolongada (LABA), como budesónida/formoterol, en dosis altas. Esta combinación no solo ofrece una broncodilatación rápida y sostenida, sino que también proporciona efectos antiinflamatorios que son cruciales para el control a largo plazo de la inflamación subyacente en las vías respiratorias. La combinación de GCI y LABA ha demostrado tener una eficacia comparable al salbutamol en el manejo de las crisis asmáticas, y puede ser una alternativa eficaz, especialmente en pacientes que requieren un enfoque más integral para la estabilización de la función pulmonar durante una exacerbación¹²⁶.

Corticoide sistémico

Los corticoides orales deben ser administrados de manera temprana en el manejo de crisis asmáticas, idealmente dentro de la **primera hora** de tratamiento en el servicio de urgencias, debido a que su efecto terapéutico comienza entre 4 y 6 horas después de la administración. Estos fármacos son cruciales para controlar la inflamación subyacente en las vías respiratorias y prevenir la progresión de la crisis. Generalmente, se prescribe un ciclo corto de corticoides orales (OCS), con una dosis de 40 a 50 mg al día en adultos, administrado durante un período de **5 a 7 días**^{15,288,289}. Este enfoque busca minimizar la duración de la crisis y reducir el riesgo de complicaciones. No requiere reducción de dosis gradual

El uso de corticoides orales está indicado en varias situaciones específicas durante una crisis asmática:

Falta de respuesta al tratamiento inicial: Se recomienda su uso en pacientes que no han mostrado mejoría significativa después de un aumento en la medicación de alivio y de mantenimiento, que incluye corticosteroides inhalados (ICS), durante un período de 2 a 3 días. Esto sugiere que la inflamación bronquial es lo suficientemente severa como para requerir una intervención sistémica.

Deterioro rápido de la función pulmonar: Los corticoides orales son indicados en pacientes que experimentan un deterioro rápido de su estado clínico, especialmente aquellos con un Pico de Flujo Espiratorio (PEF) o Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 60% de su mejor valor personal o del valor predicho. Este criterio indica un alto grado de obstrucción bronquial y un riesgo elevado de progresión hacia una crisis más grave.

Antecedentes de exacerbaciones graves: Los pacientes con un historial de exacerbaciones asmáticas graves y repentinas son candidatos claros para el uso de corticoides orales. En estos casos, los corticoides pueden ayudar a prevenir la recurrencia de exacerbaciones severas y potencialmente mortales.

La administración temprana de **GCI en dosis altas** durante la primera hora de tratamiento puede reducir la necesidad de hospitalización de manera similar a la terapia con glucocorticoides sistémicos²⁹⁰. Además, la combinación de **GCI con glucocorticoides sistémicos** ofrece una mayor reducción en el número de ingresos hospitalarios, optimizando el manejo de la crisis asmática y mejorando los resultados clínicos²⁹⁰. En pacientes con crisis grave y que tenga disnea marcada, se puede considerar el uso de GCI endovenoso como hidrocortisona 400mg (100mg cuatro veces al día) durante un mínimo de 5 días⁶⁰. Por último, la administración de los corticoides, los estudios han demostrado que la eficacia entre las vías oral, intravenosa e intramuscular es similar²⁸⁰.

Sulfato de magnesio

El uso de sulfato de magnesio debe restringirse a casos de asma grave o crisis vital, administrándose como una infusión única de 2 g durante un período de 20 minutos. Esta intervención ha demostrado ser efectiva en la reducción de ingresos hospitalarios en ciertos pacientes²⁹¹. Su aplicación es particularmente recomendable en aquellos con un VEF1 inferior al 50% del valor predicho, en adultos que no responden al tratamiento inicial, o en casos de hipoxemia persistente.

Aminofilina y teofilina

El uso de aminofilina y teofilina **no es recomendado por las guías GEMA 5.4 y GINA debido a su baja eficacia y perfil de seguridad desfavorable**. Estos fármacos están asociados con efectos secundarios significativos, como náuseas y vómitos, y no han demostrado mejorar los resultados clínicos en comparación con el uso SABA por sí solos. Por estas razones, su empleo en el manejo del asma no es aconsejable.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El monitoreo constante del estado clínico y la saturación de oxígeno es esencial durante el manejo de una crisis asmática. Estos parámetros deben reevaluarse con frecuencia para detectar cualquier cambio en la condición del paciente y ajustar el tratamiento de manera adecuada. Es crucial medir la función pulmonar, **idealmente 30 minutos a 1 hora** después de iniciar el tratamiento, lo que generalmente ocurre tras la administración de los primeros tres ciclos de broncodilatadores⁵⁴. Este enfoque permite evaluar la efectividad del tratamiento inicial y tomar decisiones informadas sobre los siguientes pasos terapéuticos.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y ALTA

Los criterios de hospitalización en el paciente con asma se basan en la gravedad de la crisis asmática y la respuesta al tratamiento inicial. De acuerdo con GEMA 5.4, se debe hospitalizar a aquellos pacientes que, después de las 3 primeras horas de manejo en el servicio de Urgencias, continúan presentando síntomas graves, como dificultad respiratoria severa, hipoxemia persistente (saturación de oxígeno menor al 92% con oxígeno suplementario), o un flujo espiratorio máximo (PEF) menor de 60% del valor personal óptimo (**Tabla 42**)^{292,293}.

Además, la hospitalización es necesaria en pacientes que no responden adecuadamente a los broncodilatadores o corticosteroides sistémicos, aquellos con antecedentes de crisis asmáticas graves, y en situaciones en las que la crisis es precipitada por una comorbilidad significativa o un desencadenante infeccioso²⁹⁴. La evaluación clínica, junto con la medición de la función pulmonar y la saturación de oxígeno, son fundamentales para decidir la necesidad de hospitalización, asegurando así un manejo más intensivo y monitorización continua del paciente²⁹⁴.

Tabla 42. Criterios para hospitalización del paciente con asma

Criterio	Descripción
Persistencia de síntomas tras tratamiento	Pacientes que continúan con síntomas significativos después de recibir tratamiento inicial en Urgencias.
Necesidad de oxígeno suplementario	Requieren oxígeno para mantener una saturación de oxígeno (SatO ₂) superior al 92%, lo que indica hipoxemia persistente.
Función pulmonar gravemente comprometida	PEF o VEF ₁ menores al 50-60% del valor esperado incluso después del tratamiento, lo que sugiere una obstrucción bronquial significativa.
Compromiso moderado de la función pulmonar al ingreso	PEF o VEF ₁ entre 50-70% al llegar a Urgencias; se recomienda un período de observación mínimo de 12 horas para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución clínica.
Riesgo elevado de reingreso	PEF menor al 75% y variabilidad mayor al 25%, asociados con una mayor probabilidad de reingreso, aunque no existe un parámetro funcional específico que determine el alta.
Historia clínica previa significativa	Antecedentes de crisis asmática grave con necesidad de intubación, ventilación mecánica, hospitalización previa, o visita reciente a Urgencias por asma.
Fracaso del tratamiento ambulatorio	Falta de respuesta a los glucocorticoides orales administrados fuera del hospital, indicando necesidad de manejo más intensivo.
Incapacidad para cuidados domiciliarios	Situaciones en las que no se pueden garantizar los cuidados adecuados en el domicilio del paciente, justifica la hospitalización.
Comorbilidades	Presencia de comorbilidades respiratorias (como neumonía, neumotórax, neumomediastino) o no respiratorias que complican el manejo del asma y justifican el ingreso.

Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

Los criterios para el alta de pacientes con asma tras una crisis deben ser cuidadosamente evaluados, considerando tanto la estabilidad clínica del paciente como los resultados de pruebas objetivas de función pulmonar²⁹⁵. Aunque no existen parámetros absolutos que garanticen la seguridad total, un paciente puede ser dado de alta si presenta síntomas mínimos, requiere menos medicación de rescate, y puede continuar con su tratamiento en casa⁶⁰.

Idealmente, el paciente debe haber alcanzado un flujo espiratorio máximo (PEF) o un VEF1 superior al 70% del valor personal óptimo, con saturación de oxígeno estable por encima del 94%. Además, antes del alta, es crucial proporcionar una educación adecuada sobre la técnica correcta de inhalación, entregar un Plan de Acción por escrito, y asegurar una consulta de seguimiento dentro de los próximos cinco días para evaluar la evolución del paciente y ajustar el tratamiento si es necesario (**tabla 42.1**).

Tabla 42.1: Criterios para el Alta de Pacientes con Asma

Estabilidad clínica	Presencia de síntomas mínimos, sin disnea significativa, y reducción en la necesidad de medicación de rescate.
Función pulmonar	PEF o FEV1 > 70% del valor personal óptimo.
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno >94% en aire ambiente.
Capacidad de tratamiento domiciliario	El paciente es capaz de continuar su tratamiento en casa sin complicaciones.
Educación del paciente	Instrucción sobre la técnica de inhalación, entrega de un Plan de Acción por escrito.
Consulta de seguimiento	Programación de una cita con el médico habitual dentro de los próximos cinco días para evaluar el control del asma y ajustar el tratamiento si es necesario.

Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL ALTA

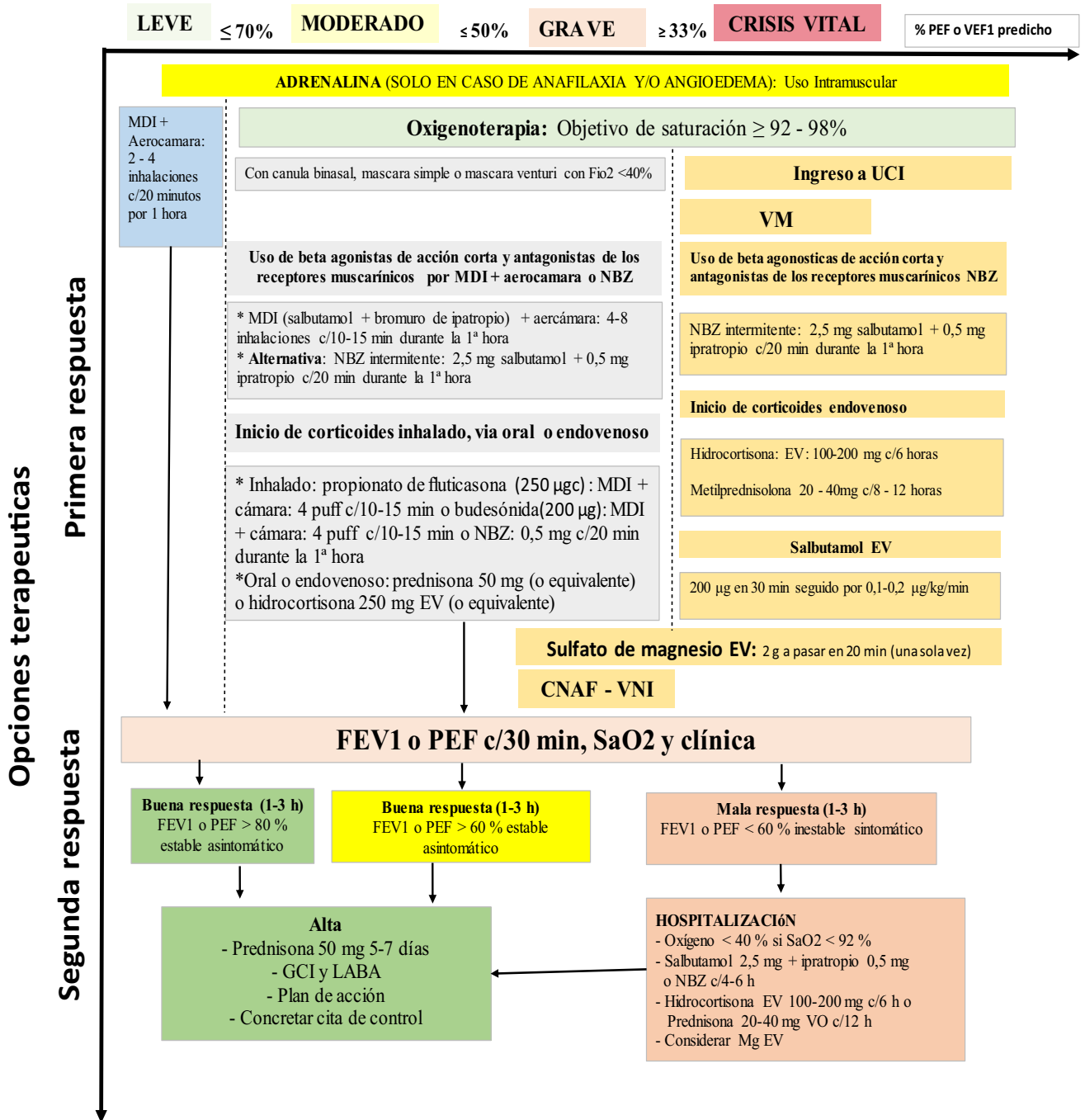
La planificación y el seguimiento del alta de un paciente que ha sufrido una crisis asmática son fundamentales para prevenir futuras exacerbaciones y asegurar un manejo adecuado del asma a largo plazo. Antes del alta del departamento de emergencias o del hospital, es crucial organizar una cita de seguimiento dentro de los **próximos 2 a 7 días**^{15,296,297}.

Durante esta consulta, se deben abordar estrategias para mejorar el manejo del asma, incluyendo la revisión y optimización de los medicamentos, el refuerzo de las habilidades con los inhaladores y la elaboración o actualización de un plan de acción escrito para el asma²⁷¹. Estas acciones han demostrado reducir las crisis y hospitalizaciones recurrentes, así como mejorar el control de la enfermedad a largo plazo.

A todos los pacientes se les debe prescribir un tratamiento continuo que incluya GCI para reducir el riesgo de nuevas crisis. En adultos y adolescentes, el régimen preferido después del alta es la terapia de mantenimiento y alivio (MART) con ICS-formoterol, ya que esta combinación reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones graves y la necesidad de corticosteroides orales en comparación con un régimen que utiliza únicamente SABA¹⁵.

En casos donde el paciente ha tenido una reciente visita al servicio de urgencias o ha sido hospitalizado, puede ser apropiado iniciar el tratamiento en el **escalón 4**, utilizando ICS-formoterol. La dosis de mantenimiento se puede reducir gradualmente una vez que el paciente se haya recuperado por completo y su asma haya permanecido estable durante **2 a 3 meses**^{15,54}.

Figura 28. Manejo del paciente con crisis asmática



Adaptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), la versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].

Tabla 43. PICO 16: Recomendaciones y BPC

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cómo se diagnóstica y maneja la crisis asmática en adultos?	
<p>Importancia del reconocimiento y diagnóstico precoz de la crisis asmática:</p> <p>La crisis asmática se define como un episodio caracterizado por el empeoramiento agudo del estado clínico basal de un paciente con asma que se manifiesta por la progresión de síntomas respiratorios como tos, sibilancias, opresión torácica, disnea y una disminución de la función respiratoria. El reconocerla, diagnosticarla y clasificarla por gravedad en el menor tiempo posible, favorece una intervención terapéutica mejor y oportuna, así como un mejor pronóstico.</p>	R1
<p>Evaluación estática de la crisis asmática:</p> <p>Es importante dominar las técnicas de evaluación estática que consisten en determinar la gravedad de crisis asmática, centrado en el examen físico, la identificación de los signos de gravedad, incluyendo los signos vitales, así como las complicaciones coexistentes.</p>	R2
<p>Evaluación dinámica de la crisis asmática:</p> <p>El objetivo es medir la respuesta de acuerdo al tratamiento inicial, para ajustar el manejo y tomar decisiones en relación a la referencia del paciente (criterios de hospitalización y alta). También nos permite valorar la necesidad de emplear otras pruebas diagnósticas complementarias para afinar el tratamiento.</p>	R3
<p>Planificación y seguimiento del alta:</p> <p>La planificación y el seguimiento del alta de un paciente que ha sufrido una crisis asmática son fundamentales para prevenir futuras exacerbaciones y asegurar un manejo adecuado del asma a largo plazo. Es importante establecer un plan de acción escrito, donde se optimicen el uso de los medicamentos, los aspectos higiénico - dietéticos, se refuercen las habilidades y técnicas inhalatorias y se fomente la adherencia terapéutica. Este plan de acción debe ser claro, detallado y fácil de seguir, proporcionando instrucciones específicas sobre cómo</p>	R4

manejar los síntomas diarios, ajustar la medicación según la severidad de los síntomas, y actuar en caso de una exacerbación del asma. El plan debe incluir una guía sobre cuándo usar inhaladores de rescate, cómo identificar los signos tempranos de una crisis asmática, y cuándo es necesario buscar atención médica urgente	
---	--

PICO 17: ¿Cuáles son las inmunizaciones, intervenciones nutricionales y programas de educación en habilidades básicas se recomiendan para la prevención y el manejo integral del paciente adulto con asma?

Para un manejo efectivo del asma en pacientes adultos, es crucial no solo el uso adecuado de medicación, sino también la implementación de un enfoque integral que incluya inmunizaciones específicas, medidas ambientales, protecciones respiratorias, intervenciones nutricionales, y una educación adecuada en habilidades básicas. El GEG decidió adoptar las recomendaciones de GEMA 5.4 GINA y BTS 2019.

Inmunizaciones

Las vacunas, como la vacuna antigripal y la vacuna contra el neumococo, son especialmente importantes en este grupo de pacientes, ya que las infecciones virales y bacterianas son factores desencadenantes comunes de crisis asmáticas severas.

Influenza

La vacunación anual contra la influenza es una herramienta esencial para reducir el riesgo de infección en pacientes con asma, disminuyendo este riesgo hasta en un 81%²⁹⁸. A pesar de los beneficios ampliamente documentados, un estudio reveló que el 42.4% de los pacientes adultos con asma nunca se habían vacunado, en gran parte debido a la falta de conocimiento sobre el asma, la gripe y la importancia de la vacuna²⁹⁹. Este desconocimiento contribuye a una baja tasa de vacunación, lo cual es preocupante, dado que la vacunación contra la influenza puede prevenir crisis asmáticas hasta en un 78%, reduciendo significativamente las visitas a los servicios de urgencia y las hospitalizaciones²⁹⁸.

Neumococo

Los pacientes asmáticos son particularmente susceptibles a infecciones neumocócicas y a las complicaciones que estas pueden desencadenar, como exacerbaciones severas de su condición^{300,301}. La inflamación crónica y la alteración en la función de las vías respiratorias en personas con asma las hacen más vulnerables a la colonización por *Streptococcus pneumoniae*, el agente causante de enfermedades neumocócicas como la neumonía, la otitis media, y la meningitis^{302,303}. Aunque las poblaciones pediátricas son las más vulnerables a estas infecciones, El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda enfáticamente la vacunación contra el neumococo en todos los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo el asma moderada-grave³⁰⁴. Esta recomendación se basa en la evidencia de que la vacunación no solo reduce la incidencia de infecciones neumocócicas, sino que también previene las exacerbaciones y disminuye la mortalidad en pacientes asmáticos, contribuyendo a un manejo más efectivo y a una mejor calidad de vida.

Virus sincitial respiratorio

El virus sincitial respiratorio (VSR) es una causa importante de exacerbaciones graves en pacientes adultos con asma, siendo responsable del 7.2% de las hospitalizaciones relacionadas con esta enfermedad^{305,306}. De hecho, el VSR puede provocar complicaciones más severas que la influenza en estos pacientes, resaltando la importancia de la vacunación^{285,307}. Aunque la vacunación contra el VSR ha sido históricamente enfocada en poblaciones pediátricas y personas mayores, los pacientes asmáticos adultos deberían ser considerados prioritarios para esta inmunización, dada su alta susceptibilidad a complicaciones graves inducidas por el virus. Implementar la vacunación contra el VSR en este grupo de pacientes podría reducir significativamente las tasas de hospitalización y mejorar el control del asma^{15,308}.

COVID-19 (vacuna contra SARSCoV2)

Los pacientes asmáticos que contraen COVID-19 presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, como un incremento en el uso de medicamentos de rescate y dificultades respiratorias, además de un mayor riesgo de COVID-19 prolongada³⁰⁹⁻³¹¹. Aunque el asma no incrementa el riesgo de infección por SARS-CoV-2, la vacunación es fundamental para prevenir exacerbaciones y hospitalizaciones. Sin embargo, se han reportado casos de exacerbaciones asmáticas inducidas por la vacuna contra COVID-19, por lo que los médicos deben estar atentos a esta posibilidad^{312,313}. A pesar de estos casos, la vacunación sigue siendo una medida esencial en el manejo integral de la salud de los pacientes asmáticos.

Las vacunas deben administrarse a pacientes con asma sin restricciones basadas únicamente en su condición respiratoria, las vacunas contra influenza y covid-19, pueden administrarse el mismo día¹⁵. Es importante considerar que, aunque las respuestas inmunológicas a las vacunas pueden verse ligeramente atenuadas en pacientes que reciben dosis altas de corticosteroides inhalados, la vacunación sigue siendo segura y recomendada³¹⁴. Además, ni el asma ni el uso de tratamientos biológicos para su manejo constituyen una contraindicación para la administración de las vacunas contra COVID-19 actualmente disponibles³¹⁵. De hecho, es crucial que los pacientes con asma, especialmente aquellos con formas moderadas a severas de la enfermedad, sean vacunados para reducir el riesgo de complicaciones graves en caso de infección.

Nutrición y alimentación

La nutrición desempeña un papel fundamental en la prevención y manejo del asma¹⁵. El consumo regular de frutas y verduras se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar asma, gracias a su alto contenido de antioxidantes y otros nutrientes esenciales que reducen la inflamación en las vías respiratorias^{316,317}.

Además, la vitamina D es crucial en el control de la enfermedad, ya que su deficiencia se ha vinculado con un aumento en la gravedad del asma, exacerbando los síntomas y dificultando su manejo. Mantener niveles adecuados de vitamina D, a través de la dieta o suplementos, es esencial para mejorar el pronóstico en pacientes asmáticos^{36,318}.

Por otro lado, una dieta equilibrada que incluya alimentos ricos en antioxidantes, ácidos grasos omega-3, vitaminas C y E, y magnesio, puede mejorar la función pulmonar y mitigar las exacerbaciones asmáticas³¹⁸⁻³²⁰.

Evitar alimentos procesados y ricos en grasas trans también es clave, ya que estos pueden aumentar la inflamación y desencadenar síntomas asmáticos. Asimismo, es importante identificar y evitar los alimentos que puedan actuar como alérgenos o desencadenantes, como los productos lácteos o ciertos aditivos alimentarios.

Mantener un peso corporal saludable es igualmente esencial, ya que la obesidad se asocia con un peor control del asma y un mayor riesgo de exacerbaciones³²¹. Por lo tanto, una dieta personalizada y equilibrada es una estrategia clave para la prevención y el manejo efectivo del asma.

En pacientes con exacerbación del asma debe ser cuidadosamente individualizada, debido que cada paciente puede reaccionar maneras diferentes a ciertos alimentos. Se deben evitar cualquier alimento al que el paciente sea alérgico o intolerante. Entre ellas se podrían mencionar alimentos procesados y

ricos en grasas trans, aditivos alimentarios, ricos en azúcares refinados y los productos lácteos que podría empeorar los síntomas en personas susceptibles.

Tabla 44. Alimentación en pacientes con asma

Alimentos recomendados para prevenir el asma
Frutas y verduras ricas en antioxidantes (ej. bayas, cítricos, espinacas)
Alimentos ricos en vitamina D (ej. pescado graso, huevos, leche fortificada)
Alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (ej. salmón, nueces, semillas de chía)
Alimentos ricos en vitamina E (ej. almendras, avellanas, espinacas)
Alimentos ricos en magnesio (ej. espinacas, semillas de calabaza, frijoles)

EDUCACIÓN DEL PACIENTE ASMÁTICO

La educación del paciente adulto con asma es fundamental para mejorar el control de la enfermedad y reducir las exacerbaciones. Los pacientes bien informados sobre su condición y sobre cómo manejarla tienen un 43.6% menos de probabilidades de sufrir exacerbaciones graves y por ello menor número de atenciones por emergencia³²².

La educación del paciente asmático permite reducir el número de hospitalizaciones, una mejor calidad de vida (ACT), y menor uso de corticoides sistémicos^{323,324}.

Por ello, es crucial que los programas de manejo del asma incluyan componentes educativos sólidos que enseñen a las pacientes técnicas correctas de inhalación, cómo reconocer los signos de empeoramiento, y la importancia de la adherencia al tratamiento³²⁵.

Conocimiento y habilidades

La guía GEMA 5.4 destaca dos aspectos fundamentales que deben considerarse al educar a los pacientes con asma: **la transmisión de conocimientos** y **la adquisición de habilidades y competencias (tabla 45)**. Estos elementos son esenciales para empoderar al paciente en el manejo de su enfermedad, permitiéndole comprender su condición y aplicar eficazmente las técnicas y estrategias necesarias para el autocontrol del asma y exacerbaciones.

Tabla 45. Estrategias que debe adquirir el paciente con asma en la consulta con el neumólogo

N°	Conocimiento del paciente con asma en la consulta
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" o "rescate" 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.

Adoptado de: Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2024 [Available from: <https://www.separ.es/node/1827>].


Planes de acción contra el asma

El plan de acción para pacientes con asma es una herramienta que permite a los pacientes gestionar su condición de manera proactiva y prevenir exacerbaciones graves³²⁶. Este plan, generalmente personalizado por el médico tratante, incluye instrucciones claras sobre cómo manejar los síntomas diarios, cómo ajustar el tratamiento según la severidad de los síntomas, y cuándo buscar ayuda médica. Un plan de acción bien estructurado puede ayudar a los pacientes a reconocer los primeros signos de una exacerbación, lo que permite una intervención temprana y reduce la probabilidad de hospitalización³²⁷.

Además, un plan de acción efectivo debe ser dinámico y revisado regularmente en conjunto con el paciente. Esto asegura que se mantenga actualizado según la evolución de la condición y los cambios en el estilo de vida del paciente³²⁸. Incluir en el plan detalles sobre el uso correcto de los medicamentos, cómo evitar desencadenantes específicos y qué hacer en caso de emergencia, es

fundamental para garantizar que el paciente pueda tomar decisiones informadas y adecuadas en cada situación.

Figura 29. Plan de acción del paciente adulto con asma



PLAN DE ACCIÓN DE ASMA

Nombre y apellidos _____ Fecha de atención: __/__/__
 Edad _____

Clasificación de severidad

Intermitente Persistente leve Persistente moderado
 Persistente severa Asma grave no controlada

Desencadenantes
 (¿Se pudo identificar?)

Alergenos en interiores: <input type="checkbox"/> (ácaros del polvo, moho, caspa de mascotas) Alérgenos de exteriores: <input type="checkbox"/> (Polen, polvo) Humo de tabaco <input type="checkbox"/> Infecciones respiratorias <input type="checkbox"/> Contaminación: <input type="checkbox"/> (Humo de carro, smog) <input type="checkbox"/>	Ejercicio físico <input type="checkbox"/> Alimentos <input type="checkbox"/> Medicamentos <input type="checkbox"/> Ejercicio intenso <input type="checkbox"/> Aire frío o cambios bruscos de temperatura <input type="checkbox"/> Estrés emocional <input type="checkbox"/> Otros: _____
---	--

ZONA VERDE **ANDAS BIEN (Medidor de flujo (más del 80% de la mejor marca personal)**

Síntomas: No siente que le silba o presiona el pecho, no hay presencia de tos o muy escasa. No hay dificultad para respirar.
 Duerme bien en la noche

	Medicamento	Cuanto tomar	Con que frecuencia
Medicamentos de mantenimiento	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

Si realizara actividad física, utilizar: _____
 (Al menos 15 minutos antes)

Otras recomendaciones:

ZONA AMARILLA **PRECAUCIÓN (Medidor de flujo entre 50% y 79% de la mejor marca personal)**

Síntomas: Presenta problemas para respirar, siente que le silba u opresión del pecho. Tos se hace más persistente, problemas para realizar sus actividades habituales

	Medicamento	Cuanto tomar	Con que frecuencia
Medicamentos de rescate o aliviador	<u>SALBUTAMOL</u>	_____	_____
Medicamentos de mantenimiento	CONTINUAR CON LOS MÉDICAMENTOS DE LA ZONA VERDE		
	<input type="checkbox"/> Agregar:	_____	_____
	<input type="checkbox"/> Cambiar por	_____	_____

Otras recomendaciones:

ZONA ROJA **PELIGRO, BUSCA AYUDA MEDICA (Medidor de flujo menor de 50%)**

Síntomas: Presenta muchos problemas para respirar, no puede dormir, siente que no puede realizar sus actividades diarias

Medicamentos de rescate o aliviador	SALBUTAMOL	_____ Puff con aerocámara (si dispone)	Cada: _____
		_____ Puff con aerocámara (si dispone)	Cada: _____

LLAMAR A SU MÉDICO o ACUDIR CUANTO ANTES A EMERGENCIA

Telefonos de emergencia:
 Médico: _____
 SAMU: 106
 BOMBEROS: 116

Uso correcto del inhalador

El uso correcto del inhalador es fundamental para asegurar que el medicamento llegue de manera eficaz a las vías respiratorias, optimizando el control de enfermedades respiratorias como el asma. Aproximadamente entre el 15 y 69% de los prestadores de salud, saben usar correctamente el uso del inhalador³²⁹. Mientras que, se estima que en un 20 – 31% de los pacientes con asma conocer cómo usar correctamente el inhalador³³⁰. La técnica inadecuada puede resultar en una menor cantidad de medicamento alcanzando los pulmones, lo que disminuye la efectividad del tratamiento y aumenta el riesgo de exacerbaciones³³¹.

Para un uso óptimo, es esencial que los pacientes sigan las instrucciones específicas del inhalador que están utilizando (**tabla 46**).

Tabla 46. Pasos en el uso de inhalador con y sin aerocámara

Paso	Uso con Aerocámara	Uso sin Aerocámara
1. Destapar la boquilla	Retire la tapa de la boquilla y verifique que no haya objetos sueltos en el dispositivo.	Retire la tapa de la boquilla y verifique que no haya objetos sueltos en el dispositivo.
2. Preparar el inhalador	Si es la primera vez que lo usa, si no lo ha usado en varios días, o si se le ha caído, agite el inhalador y haga varias pulverizaciones al aire (lejos de la cara), generalmente hasta cuatro veces.	Si es la primera vez que lo usa, si no lo ha usado en varios días, o si se le ha caído, agite el inhalador y haga varias pulverizaciones al aire (lejos de la cara), generalmente hasta cuatro veces.
3. Verificar dosis restantes	Verifique el número de dosis restantes en el inhalador dosificador (MDI).	Verifique el número de dosis restantes en el inhalador dosificador (MDI).
4. Insertar en la aerocámara	Coloque el inhalador dosificador en la aerocámara.	No aplica.
5. Agitar el inhalador	Agite vigorosamente el recipiente durante unos cinco segundos.	Agite vigorosamente el recipiente durante unos cinco segundos.
6. Colocar en posición adecuada	Sostenga el inhalador en posición vertical con el dedo índice en la parte superior y el pulgar en la base; use la otra mano para mantener la aerocámara en posición horizontal.	Sostenga el inhalador en posición vertical con el dedo índice en la parte superior y el pulgar en la base.

7. Prepararse para inhalar	Siéntese o párese con la barbilla levantada y el cuello ligeramente extendido. Exhale normalmente por la boca, evitando exhalar dentro de la aerocámara.	Siéntese o párese con la barbilla levantada y el cuello ligeramente extendido. Exhale completamente para vaciar los pulmones.
8. Colocar la boquilla	Coloque la boquilla de la aerocámara entre los dientes y cierre los labios alrededor de ella. Asegúrese de que la lengua no obstruya la apertura.	Coloque la boquilla del inhalador directamente entre los dientes y cierre los labios alrededor de ella. Asegúrese de que la lengua no obstruya la apertura.
9. Liberar el medicamento	Presione la parte superior del recipiente para liberar el medicamento. Inhale profunda y lentamente por la boca a través de la aerocámara durante 3 a 5 segundos.	Presione la parte superior del recipiente mientras comienza a inhalar profunda y lentamente por la boca durante 3 a 5 segundos.
10. Retener la respiración	Mantenga el medicamento en los pulmones durante 5 a 10 segundos. Si es necesario, puede inhalar una segunda vez para vaciar completamente la aerocámara.	Mantenga el medicamento en los pulmones durante 5 a 10 segundos.
11. Repetir si es necesario	Si necesita más de una inhalación, espere entre 15 y 30 segundos, agite nuevamente antes de la siguiente inhalación.	Si necesita más de una inhalación, espere entre 15 y 30 segundos, agite nuevamente antes de la siguiente inhalación.
12. Tapar la boquilla	Una vez que haya terminado, vuelva a tapar la boquilla de la aerocámara y del inhalador.	Una vez que haya terminado, vuelva a tapar la boquilla del inhalador.
13. Enjuagar si es necesario	Si su inhalador contiene un esteroide, enjuáguese la boca y haga gárgaras con agua después de usarlo. Luego, escupa el agua.	Si su inhalador contiene un esteroide, enjuáguese la boca y haga gárgaras con agua después de usarlo. Luego, escupa el agua.

Fuente: Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019 Jul 24;6(3):267-280. doi: 10.15326/jcopdf.6.3.2018.0168

En la **tabla 47** se detallan los errores críticos y los tipos más comunes cometidos por los pacientes que utilizan inhaladores. Esta tabla clasifica los errores según su impacto en la eficacia del tratamiento, destacando aquellos que pueden comprometer seriamente el control del asma

Tabla 47. Errores críticos y tipos relacionados en el uso del inhalador

Tipo de Error	Descripción
Errores Críticos	Impactan directamente en la eficacia del tratamiento y pueden llevar a un mal control de la enfermedad
No retirar la tapa	Impide que el medicamento sea inhalado.
No sostener el inhalador en posición vertical	Puede hacer que el medicamento no se libere correctamente.
No coordinar la inhalación con la actuación del inhalador	Liberar el medicamento antes o después de inhalar reduce la cantidad de medicamento que llega a los pulmones.
No inhalar después de liberar la dosis	El medicamento no llega a los pulmones.
Inhalar demasiado rápido	Puede hacer que el medicamento se deposite en la garganta en lugar de los pulmones.
Inhalar por la nariz	El medicamento no alcanza los pulmones.
No mantener la respiración después de inhalar	Reduce la eficacia del medicamento, que no se deposita correctamente en los pulmones.
No usar un espaciador cuando es necesario	Puede reducir la cantidad de medicamento que llega a los pulmones.
No verificar el número de dosis restantes	Puede llevar a usar un inhalador vacío.
Errores Típicos	Son comunes, pero no siempre comprometen completamente la eficacia del tratamiento
No agitar el inhalador antes de usarlo	Puede resultar en una dosis inadecuada de medicamento.
No limpiar la boquilla del inhalador regularmente	Puede bloquear el paso del medicamento.
No exhalar completamente antes de inhalar	Puede reducir la capacidad pulmonar para recibir el medicamento.
No mantener el espaciador/inhalador en posición correcta	Puede disminuir la eficacia del medicamento.
No enjuagar la boca después de usar un inhalador de esteroides	Aumenta el riesgo de infecciones orales como la candidiasis.
No seguir la técnica de inhalación recomendada	Puede reducir la efectividad del tratamiento con el tiempo.
No secar correctamente el espaciador después de limpiarlo	Puede afectar el funcionamiento del dispositivo.

Fuente: Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respiratory Medicine*. 2013;107(1):37-46.

Tabla 48. PICO 17: Recomendaciones y BPC

ENUNCIADO	TIPO
EVALUACIÓN INICIAL	
¿Cuáles son las inmunizaciones, intervenciones nutricionales y programas de educación en habilidades básicas se recomiendan para la prevención y el manejo integral del paciente adulto con asma?	
<p>Vacunación en el paciente con asma</p> <p>Se recomienda encarecidamente que todos los pacientes con asma, independientemente de la severidad de su condición, reciban la vacuna anual contra la influenza, ya que esta infección respiratoria puede desencadenar exacerbaciones graves del asma. Además, los pacientes con asma moderada a severa deben ser evaluados para recibir la vacuna contra el neumococo, especialmente aquellos que están en tratamiento con corticosteroides, debido al mayor riesgo de infecciones neumocócicas. Es esencial que los profesionales de la salud informen a los pacientes sobre la importancia de estas vacunas y sigan las guías de vacunación específicas para personas con asma, a fin de prevenir complicaciones y mantener un buen control de la enfermedad.</p>	R1
<p>Plan de acción frente al asma</p> <p>Una buena práctica que el manejo del asma incluya la elaboración de un plan de acción personalizado para cada paciente. Este plan de acción debe ser claro, detallado y fácil de seguir, proporcionando instrucciones específicas sobre cómo manejar los síntomas diarios, ajustar la medicación según la severidad de los síntomas, y actuar en caso de una exacerbación del asma. El plan debe incluir una guía sobre cuándo usar inhaladores de rescate, cómo identificar los signos tempranos de una crisis asmática, y cuándo es necesario buscar atención médica urgente. Además, es fundamental que el plan se revise y actualice regularmente durante las visitas médicas, para adaptarse a cualquier cambio en el estado de salud del paciente o en su respuesta al tratamiento.</p>	BPC 1
Técnicas del inhalador	R2

Es fundamental que los pacientes con asma reciban una educación continua y detallada sobre las técnicas correctas de uso del inhalador. Una recomendación clave es que los profesionales de la salud dediquen tiempo en cada consulta para revisar y corregir la técnica de inhalación, ya que errores comunes, como la falta de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación, o la inhalación demasiado rápida, pueden reducir significativamente la eficacia del tratamiento. Además, se debe proporcionar material educativo, como folletos o videos, y fomentar la práctica supervisada para asegurar que el paciente domine la técnica

REFERENCIAS

1. Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud. RM N° 414-2015/MINSA. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/389998/3301.pdf?v=1605196584>
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Oct 17 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/s0140-6736(20)30925-9
3. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet*. Mar 6 2021;397(10277):928-940. doi:10.1016/s0140-6736(21)00458-x
4. Gold LS, Montealegre F, Allen-Ramey FC, et al. Level of asthma control and healthcare utilization in Latin America. *Allergy*. Nov 2013;68(11):1463-6. doi:10.1111/all.12237
5. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle income countries: case for change. *Eur Respir J*. Sep 2022;60(3)doi:10.1183/13993003.03179-2021
6. Cooper PJ, Figueiredo CA, Rodriguez A, et al. Understanding and controlling asthma in Latin America: A review of recent research informed by the SCAALA programme. *Clin Transl Allergy*. Mar 2023;13(3):e12232. doi:10.1002/ct2.12232
7. Romani ED, Siddharthan T, Lovatón N, Alvítez-Luna CC, Flores-Flores O, Pollard SL. Implementation of an intervention to improve the adoption of asthma self-management practices in Peru: Asthma Implementation Research (AIRE) randomized trial study protocol. *Trials*. 2020/05/04 2020;21(1):377. doi:10.1186/s13063-020-4207-5
8. Trompeter G, Grigsby MR, Miele CH, et al. Patterns of Body Composition Relating to Chronic Respiratory Diseases Among Adults in Four Resource-Poor Settings in Peru. *Lung*. Jun 2018;196(3):277-284. doi:10.1007/s00408-018-0109-7
9. Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000421. doi:10.1136/bmjopen-2011-000421
10. Amer YS, Elzalabany MM, Omar TI, Ibrahim AG, Dowidar NL. The 'Adapted ADAPTE': an approach to improve utilization of the ADAPTE guideline adaptation resource toolkit in the Alexandria Center for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2015;21(6):1095-1106. doi:<https://doi.org/10.1111/jep.12479>
11. Wang Z, Norris SL, Bero L. The advantages and limitations of guideline adaptation frameworks. *Implementation Science*. 2018;13:1-13.
12. Fervers B, Burgers J, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ quality & safety*. 2011;20(3):228-236.
13. AGREE C. INSTRUMENTO AGREE II. *Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [en línea] GuíaSalud*. 2009;
14. Burls A. AGREE II—improving the quality of clinical care. *The Lancet*. 2010;376(9747):1128-1129.

15. Global Initiative for A. GINA 2024 Report. Global Initiative for Asthma. Accessed Junio, 2024. <https://ginasthma.org/2024-report/>
16. Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), la versión 5.4. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Accessed Junio, 2024. <https://www.separ.es/node/1827>
17. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. *Asthma Research and Practice*. 2017/05/11 2017;3(1):4. doi:10.1186/s40733-017-0032-3
18. Shin YH, Hwang J, Kwon R, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023;78(8):2232-2254. doi:<https://doi.org/10.1111/all.15807>
19. Wang Z, Li Y, Gao Y, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respiratory Research*. 2023/06/23 2023;24(1):169. doi:10.1186/s12931-023-02475-6
20. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, et al. Multimorbidity at sea level and high-altitude urban and rural settings: The CRONICAS Cohort Study. *J Comorb*. Jan-Dec 2019;9:2235042x19875297. doi:10.1177/2235042x19875297
21. *Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2019*. vol 1. Ministerio de Salud de Peru. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.; 2019.
22. Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 226*. 2013:33-63.
23. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE-H. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine*. 2019;149:16-22.
24. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2006;174(10):1094-100. doi:10.1164/rccm.200605-722OC
25. 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*. Jan 1996;153(1):218-24. doi:10.1164/ajrccm.153.1.8542119
26. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, t Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. Jul 2018;52(1)doi:10.1183/13993003.02070-2017
27. Hibbs AM, Ross K, Kerns LA, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial. *Jama*. May 22 2018;319(20):2086-2094. doi:10.1001/jama.2018.5729
28. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. Mar 2007;85(3):853-9. doi:10.1093/ajcn/85.3.853
29. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child*. Dec 2018;103(12):1138-1144. doi:10.1136/archdischild-2017-314541

30. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2007;120(4):863-9. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.020
31. 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*. Nov 2007;120(5):1139-45. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.056
32. Oviedo-Carquín V, Híjar-Zevallos C, Urrunaga-Pastor D, Herrera-Añazco P. Sobrepeso y obesidad materna antes del embarazo como predictores de asma infantil en menores de cinco años: una cohorte retrospectiva en Perú. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2024;24:e20230159.
33. Akenroye AT, Brunetti T, Romero K, et al. Genome-wide association study of asthma, total IgE, and lung function in a cohort of Peruvian children. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2021;148(6):1493-1504. doi:10.1016/j.jaci.2021.02.035
34. Monsalve Mera A, Arrascue Vega C, Menendez Nuñez R, Celestino-Segura W, Serquén López L. Characterization of the V4 and T1 polymorphism of the ADAM33 gene and its association with the development of asthma. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2021;21(2):5.
35. Hsieh C-S, Rengarajan S, Kau A, et al. Altered IgA response to gut bacteria is associated with childhood asthma in Peru. *The Journal of Immunology*. 2021;207(2):398-407.
36. Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, et al. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy*. Jan 2015;45(1):273-82. doi:10.1111/cea.12311
37. Pollard SL, Lima JJ, Romero K, et al. Associations between serum 25(OH)D concentrations and prevalent asthma among children living in communities with differing levels of urbanization: a cross-sectional study. *Asthma Res Pract*. 2017;3:5. doi:10.1186/s40733-017-0033-2
38. Banerjee D, Gelaye B, Zhong QY, Sanchez SE, Williams MA. Childhood abuse and adult-onset asthma among Peruvian women. *J Asthma*. Apr 2018;55(4):430-436. doi:10.1080/02770903.2017.1339243
39. Radon K, Llanqui U, Arce A, et al. Job strain, bullying and violence at work and asthma in Peruvian cleaners-a cross-sectional analysis. *J Asthma*. Dec 2016;53(10):1018-25. doi:10.1080/02770903.2016.1180698
40. Tarazona-Meza CE, Nicholson A, Romero KM, et al. Household food insecurity is associated with asthma control in Peruvian children living in a resource-poor setting. *J Asthma*. Dec 2020;57(12):1308-1315. doi:10.1080/02770903.2019.1648506
41. Tarazona-Meza CE, Hanson C, Pollard SL, et al. Dietary patterns and asthma among Peruvian children and adolescents. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20(1):1-9.
42. Vu BN, Tapia V, Ebelt S, Gonzales GF, Liu Y, Steenland K. The association between asthma emergency department visits and satellite-derived PM2.5 in Lima, Peru. *Environmental Research*. 2021/08/01/ 2021;199:111226. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111226>
43. Hansel NN, Romero KM, Pollard SL, et al. Ambient Air Pollution and Variation in Multiple Domains of Asthma Morbidity among Peruvian Children. *Ann Am Thorac Soc*. Mar 2019;16(3):348-355. doi:10.1513/AnnalsATS.201807-448OC

44. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;56:219-233.
45. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(1):1-12.
46. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2016;11(1):1-7.
47. Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and tobacco smoking. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(8):1231.
48. Cormier M, Lemièrre C. Occupational asthma. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;24(1):8-21.
49. Atchley TJ, Smith DM. Exercise-induced bronchoconstriction in elite or endurance athletes:: Pathogenesis and diagnostic considerations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;125(1):47-54.
50. Feng Y, Liu X, Wang Y, Du R, Mao H. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(13):1513-1522.
51. Pignatti P, Visca D, Zappa M, et al. Analysis of Patients with Asthma and Mixed Granulocytic Inflammatory Pattern in Sputum. *Respiration*. 2022;101(12):1121-1130.
52. Nabe T. Steroid-resistant asthma and neutrophils. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(1):31-35.
53. Wangberg H, White AA. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Current opinion in immunology*. 2020;66:9-13.
54. Sociedad Española de Neumología y Cirugía T. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Accessed Junio, 2024. <https://www.separ.es/node/1827>
55. Sinyor B, Perez LC. Pathophysiology of asthma. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023.
56. Carpaij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, Nawijn MC, van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019/09/01/ 2019;201:8-24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.002>
57. Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L, Ramírez-Jiménez F, Terán LM. Neuroimmune Pathophysiology in Asthma. Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021-May-13 2021;9doi:10.3389/fcell.2021.663535
58. Perez de Llano L, Dacal Rivas D, Blanco Cid N, Martín Robles I. Phenotype-guided asthma therapy: an alternative approach to guidelines. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021:207-217.
59. Mokra D, Barosova R, Mokry J. Sex-Based Differences in Bronchial Asthma: What Are the Mechanisms behind Them? *Applied Sciences*. 2023;13(4):2694.
60. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. BTS/ SIGN British guideline on the management of asthma. Jun. 2024 2019;
61. Niimi A, Fukunaga K, Taniguchi M, et al. Executive summary: Japanese guidelines for adult asthma (JGL) 2021. *Allergol Int*. Apr 2023;72(2):207-226. doi:10.1016/j.alit.2023.02.006

62. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest*. 1991;100(4):935-942.
63. Nanda A, Wasan AN. Asthma in adults. *Medical Clinics*. 2020;104(1):95-108.
64. Trivedi M, Denton E. Asthma in children and adults—what are the differences and what can they tell us about asthma? *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:256.
65. Farhan AJ, Kothalawala DM, Kurukulaaratchy RJ, et al. Prediction of adult asthma risk in early childhood using novel adult asthma predictive risk scores. *Allergy*. 2023;78(11):2969-2979. doi:<https://doi.org/10.1111/all.15876>
66. Tomita K, Sano H, Chiba Y, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013/03/01 2013;22(1):51-58. doi:10.4104/pcrj.2013.00005
67. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the primary care setting. *Medical Clinics*. 2019;103(3):435-452.
68. Lisspers K, Ställberg B, Hasselgren M, Johansson G, Svärdsudd K. Primary health care centres with asthma clinics: effects on patients' knowledge and asthma control. *Primary Care Respiratory Journal*. 2010;19(1):37-44.
69. Kaminsky DA, Marcy TW, Bachand M, Irvin CG. Knowledge and use of office spirometry for the detection of chronic obstructive pulmonary disease by primary care physicians. *Respiratory care*. 2005;50(12):1639-1648.
70. Desalu OO, Busari OA, Onyedum CC, et al. Evaluation of current knowledge, awareness and practice of spirometry among hospital-based Nigerian doctors. *BMC pulmonary medicine*. 2009;9:1-8.
71. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. 2019:
72. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux P-O, et al. Diagnosis and management of asthma—the Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-380.
73. Krishnan JA, Cloutier MM, Schatz M. National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guideline Update: Where Do We Go from Here? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(2):164-167. doi:10.1164/rccm.202011-4236ED
74. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;
75. Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2019;29(1):37.
76. Schatz M, Zeiger RS. Asthma Guidance: Options for Individualized Care. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(1):S39-S40. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.047
77. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. Sep 2008;32(3):545-54. doi:10.1183/09031936.00155307
78. Moral VP, Alobid I, Rodríguez CÁ, et al. GEMA 5.3. Spanish guideline on the management of asthma. *Open Respiratory Archives*. 2023;5(4):100277.
79. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. The role of the pulmonary function laboratory to assist in disease management: Asthma. *J Bras Pneumol*. Sep 18 2023;49(4):e20230236. doi:10.36416/1806-3756/e20230236

80. Khusial RJ, Honkoop PJ, van der Meer V, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Validation of online asthma control questionnaire and asthma quality of life questionnaire. *ERJ Open Research*. 2020;6(1)
81. van Dijk BC, Svedsater H, Hedding A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20:1-9.
82. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G. Estimating asthma control questionnaire (ACQ) scores from claims data. *Journal of Asthma*. 2018;55(9):1002-1010.
83. Janssen SM, Spruit MA, Antons JC, et al. "Can do" versus "do do" in patients with asthma at first referral to a pulmonologist. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1278-1284.
84. Günaydın FE, Ay P, Karakaya G, Ediger D. How do we manage asthma? Assessment of knowledge, attitude, and practice patterns among pulmonologists and allergists. *Journal of Asthma*. 2023;60(1):130-138.
85. Beuther DA, Murphy KR, Zeiger RS, et al. The Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ) control level predicts future risk of asthma exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(12):3204-3212. e2.
86. Mauer Y, Taliencio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2020;87(9):569-575. doi:10.3949/ccjm.87a.19136 Accessed 2020/08//. <http://europepmc.org/abstract/MED/32868307https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19136>
87. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *European Respiratory Journal*. 2022;60(3)
88. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc*. Aug 1 2009;6(4):386-93. doi:10.1513/pats.P09ST6
89. Roche N, Morel H, Martel P, Godard P. Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma—adults and adolescents. *Respiratory medicine*. 2005;99(7):793-815.
90. Park HJ, Byun MK, Kim HJ, et al. Regular follow-up visits reduce the risk for asthma exacerbation requiring admission in Korean adults with asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14:1-7.
91. Lugogo NL, Mohan A, Akuthota P, Couillard S, Rhoads S, Wechsler ME. Are We Ready for Asthma Remission as a Clinical Outcome? *Chest*. 2023;164(4):831-834.
92. Hansen S, Baastrup Søndergaard M, von Bülow A, et al. Clinical Response and Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologic Therapies. *CHEST*. 2024;165(2):253-266. doi:10.1016/j.chest.2023.10.046
93. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;
94. Vermeulen F, Muylle I, De Meulder I, Bruyneel M, Ninane V. Level of agreement between five asthma control questionnaires. *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl 55):p1296.
95. Nguyen JM, Holbrook JT, Wei CY, Gerald LB, Teague WG, Wise RA. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire

- among children. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2014;133(1):91-7.e1-6. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.029
96. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. Nov 2020;36:118-127. doi:10.1016/j.prrv.2019.08.002
97. Holgate ST, Walker S, West B, Boycott K. The future of asthma care: Personalized asthma treatment. *Clinics in Chest Medicine*. 2019;40(1):227-241.
98. Niespodziana K, Borochova K, Pazderova P, et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(6):1529-1534.
99. Huang J, Pansare M. New Treatments for Asthma. *Immunology and Allergy Clinics*. 2021;41(4):555-569. doi:10.1016/j.iac.2021.07.013
100. Bagnasco D, Ferrando M, Bernardi S, Passalacqua G, Canonica GW. The path to personalized medicine in asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016;10(9):957-965.
101. Jenkins CR, Boulet L-P, Lavoie KL, Raheison-Semjen C, Singh D. Personalized Treatment of Asthma: The Importance of Sex and Gender Differences. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022/04/01/ 2022;10(4):963-971.e3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.002>
102. Tiotiu A. Applying personalized medicine to adult severe asthma. 2021:
103. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The treatment of mild and moderate asthma in adults. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(25):434.
104. So JY, Mamary AJ, Shenoy K. Asthma: diagnosis and treatment. *Eur Med J*. 2018;3(4):111-21.
105. Farag H, Abd El-Wahab EW, El-Nimr NA, Saad El-Din HA. Asthma action plan for proactive bronchial asthma self-management in adults: a randomized controlled trial. *International health*. 2018;10(6):502-516.
106. Mosnaim G. Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(11):1023-1031. doi:doi:10.1056/NEJMcp2304871
107. Cusack RP, Satia I, O'Byrne PM. Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;125(2):150-155.
108. Rodríguez-Tanta LY, Garavito Farro H, Freitas Leal L, Salas M, Elseviers MM, Lopes LC. Drug utilization research in Peru: Is real-world data available? *Frontiers in Pharmacology*. 2023;13:1047946.
109. Costa Font J. Deregulation and access to medicines: the peruvian experience. *Journal of International Development*. 2016;28(6):997-1005.
110. Ugarte Ubilluz O. Estrategias para mejorar el acceso a medicamentos en el Perú. UNMSM. Facultad de Medicina; 2019:104-108.
111. Meltzer DL, Kemp JP. Beta2-agonists: Pharmacology and recent developments. *Journal of Asthma*. 1991;28(3):179-186.
112. Amrani Y, Bradding P. β 2-adrenoceptor function in asthma. *Advances in Immunology*. 2017;136:1-28.
113. Abosamak NR, Shahin MH. Beta2 receptor agonists and antagonists. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023.
114. Kempsford R, Norris V, Siederer S. The pharmacodynamics, pharmacokinetics and tolerability of repeat doses of the novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist (LABA) GW642444 (25, 50 and 100mcg) in healthy subjects. *C41 EMERGING PHARMACOLOGY FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE*

PULMONARY DISEASE: MECHANISMS AND OUTCOMES. American Thoracic Society; 2010:A4461-A4461.

115. Cugell DW. Clinical pharmacology and toxicology of ipratropium bromide. *Am J Med*. Nov 14 1986;81(5a):18-22. doi:10.1016/0002-9343(86)90457-2

116. Penttilä J, Helminen A, Luomala K, Scheinin H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the anticholinergic effect of glycopyrrolate. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57:153-158.

117. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma. *Pharmacology & therapeutics*. 1993;58(2):173-209.

118. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *European Respiratory Journal*. 2006;28(5):1042-1050.

119. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;58:101828.

120. Ayyappath P. Role of Antihistamines, Antileukotrienes and Mast Cell Stabilizers in Allergy and Asthma. *Clinical Allergy and Asthma Management in Adolescents and Young Adults*. CRC Press; 2021:198-203.

121. Trinh HKT, Lee S-H, Cao TBT, Park H-S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert review of respiratory medicine*. 2019;13(12):1169-1178.

122. Cushen B, Menzies-Gow A. Benralizumab: an updated treatment of eosinophilic asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(5):435-444.

123. Suraya R, Nagano T, Katsurada M, Sekiya R, Kobayashi K, Nishimura Y. Molecular mechanism of asthma and its novel molecular target therapeutic agent. *Respiratory Investigation*. 2021;59(3):291-301.

124. Sriprasart T, Waterer G, Garcia G, et al. Safety of SABA monotherapy in asthma management: a systematic review and meta-analysis. *Advances in therapy*. 2023;40(1):133-158.

125. Domingo C, Singh D. The changing asthma management landscape and need for appropriate SABA prescription. *Advances in Therapy*. 2023;40(4):1301-1316.

126. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(2):139-47. doi:10.1016/j.pupt.2005.04.009

127. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. May 23 2019;380(21):2020-2030. doi:10.1056/NEJMoa1901963

128. Cockcroft DW. As-Needed Inhaled β 2-Adrenoceptor Agonists in Moderate-to-Severe Asthma: Current Recommendations. *Treatments in respiratory medicine*. 2005;4(3):169-174.

129. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2003;361(9363):1071-1076.

130. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of Bronchodilation of Budesonide/Formoterol vs. Salmeterol/Fluticasone in Single Inhalers. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2001/01/01/ 2001;14(1):29-34. doi:<https://doi.org/10.1006/pupt.2000.0260>

131. Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respiratory Medicine*. 2007;101(12):2437-2446. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.014>
132. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *European Respiratory Journal*. 2007;29(4):682. doi:10.1183/09031936.00095906
133. Kirsten AM, Watz H, Brindicci C, Piccinno A, Magnussen H. Effects of beclomethason/formoterol and budesonide/formoterol fixed combinations on lung function and airway inflammation in patients with mild to moderate asthma-an exploratory study. *Pulm Pharmacol Ther*. Apr 2015;31:79-84. doi:10.1016/j.pupt.2014.08.007
134. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. May 4 2021;5(5):Cd013518. doi:10.1002/14651858.CD013518.pub2
135. Kearns N, Bruce P, Williams M, et al. Repeated dose budesonide/formoterol compared to salbutamol in adult asthma: a randomised crossover trial. *European Respiratory Journal*. 2022;60(3):2102309. doi:10.1183/13993003.02309-2021
136. Haahtela T, Alanko K, Muittari A, Lahdensuo A, Sahlström K, Vilkkä V. The superiority of combination beclomethasone and salbutamol over standard dosing of salbutamol in the treatment of chronic asthma. *Ann Allergy*. Jan 1989;62(1):63-6.
137. Côté A, Turmel J, Boulet L-P. Exercise and asthma. Thieme Medical Publishers; 2018:019-028.
138. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(3):226-236.
139. Tan DJ, Bui DS, Dai X, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2021;30(159)
140. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, et al. Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Mild Asthma: Data from the Two Phase III SYGMA Studies. *Drug Saf*. Apr 2021;44(4):467-478. doi:10.1007/s40264-020-01041-z
141. Zuberi FF, Haroon MA, Haseeb A, Khuhawar SM. Role of Montelukast in Asthma and Allergic rhinitis patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2020;36(7):1517.
142. Pereira-Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, et al. Premenstrual asthma and leukotriene variations in the menstrual cycle. 10.1016/j.aller.2011.09.007. *Allergologia et Immunopathologia*. 2012;40(6):368-373. doi:10.1016/j.aller.2011.09.007
143. Hoxha M, Tedesco CC, Quaglin S, et al. Montelukast use decreases cardiovascular events in asthmatics. *Frontiers in pharmacology*. 2021;11:611561.
144. 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*. May 16 2012;2012(5):Cd002314. doi:10.1002/14651858.CD002314.pub3

145. Xu Q, Lu T, Song Z, et al. Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: A systematic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2023;17(10):986-997.
146. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(1):385-393. e12.
147. Fox CW, Khaw CL, Gerke AK, Lund BC. Montelukast and neuropsychiatric events—a sequence symmetry analysis. *Journal of Asthma*. 2022;59(12):2360-2366.
148. Maglione M, Giannattasio A, Pascarella A, Tipo V. Pediatric Asthma: Where Has Montelukast Gone? *Applied Sciences*. 2023;13(7). doi:10.3390/app13074146
149. Narmetova SY, Otamurodova XB, Mardiyeva JS. EFFECTIVENESS OF THE DRUG L-MONTUS(MONTELUKAST) IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 01/29 2024;5(1)doi:10.17605/cajmns.v5i1.2359
150. Alkeraye S, AlRuhaimi DK. The addition of montelukast for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cureus*. 2021;13(7)
151. Wenstrup T, Castro S, Dang L. Is montelukast effective for treating patients with chronic urticaria? *Evidence-Based Practice*. 2021;24(10):1-2.
152. Stridsman C, Axelsson M, Warm K, Backman H. Uncontrolled asthma occurs in all GINA treatment steps and is associated with worse physical health – a report from the OLIN adult asthma cohort. *Journal of Asthma*. 2021/05/04 2021;58(5):586-595. doi:10.1080/02770903.2020.1713150
153. Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Ora J. Step-up and step-down approaches in the treatment of asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021/09/02 2021;15(9):1159-1168. doi:10.1080/17476348.2021.1935245
154. Busse WW, Fang J, Marvel J, Tian H, Altman P, Cao H. Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2 – 5 in a large US patient cohort. *Journal of Asthma*. 2022/05/04 2022;59(5):1051-1062. doi:10.1080/02770903.2021.1897834
155. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. Jun 19 2020;117(25):434-444. doi:10.3238/arztebl.2020.0434
156. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, 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*. Apr 10 2018;319(14):1485-1496. doi:10.1001/jama.2018.2769
157. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. May 2007;61(5):725-36. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x
158. 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*. Aug 26 2006;368(9537):744-53. doi:10.1016/s0140-6736(06)69284-2
159. Di Marco F. Today's improvement in asthma treatment: role of MART and Easyhaler. *Multidiscip Respir Med*. Jan 28 2020;15(1):649. doi:10.4081/mrm.2020.649

160. Kim C, Lee Y, Lee E, et al. Effectiveness of Maintenance and Reliever Therapy Using Inhaled Corticosteroid–Formoterol in Asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022/10/01/ 2022;10(10):2638-2645.e3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.009>
161. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy compared to fixed-budesonide/formoterol plus albuterol reliever for pediatric asthma: A cost-utility analysis in Colombia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(10):3816-3818.e2. doi:10.1016/j.jaip.2021.05.023
162. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Mar 2013;1(1):23-31. doi:10.1016/s2213-2600(13)70012-2
163. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Mar 2013;1(1):32-42. doi:10.1016/s2213-2600(13)70007-9
164. Beasley R, Harrison T, Peterson S, et al. Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients With Poorly Controlled Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e220615-e220615. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0615
165. 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(2):129-38. doi:10.2165/00151829-200504020-00007
166. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 18 2006;(4):Cd003137. doi:10.1002/14651858.CD003137.pub3
167. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 16 2017;3(3):Cd010347. doi:10.1002/14651858.CD010347.pub2
168. Sullivan PW, Campbell JD, Ghushchyan VH, Globe G. Outcomes before and after treatment escalation to Global Initiative for Asthma steps 4 and 5 in severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015/06/01/ 2015;114(6):462-469.e6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.03.019>
169. Bergmann K-C, Skowasch D, Timmermann H, et al. Prevalence of Patients with Uncontrolled Asthma Despite NVL/GINA Step 4/5 Treatment in Germany. *Journal of Asthma and Allergy*. 2022/07/04 2022;15(null):897-906. doi:10.2147/JAA.S365967
170. Basheti IA, Obeidat NM, Ammari WG, Reddel HK. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. // 2016;20(5):689-695. doi:10.5588/ijtld.15.0557
171. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. Apr 4 2011;12(1):38. doi:10.1186/1465-9921-12-38

172. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. Apr 10 2018;319(14):1473-1484. doi:10.1001/jama.2018.2757
173. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. Nov 9 2019;394(10210):1737-1749. doi:10.1016/s0140-6736(19)32215-9
174. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, 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*. Aug-Sep 2020;170:106021. doi:10.1016/j.rmed.2020.106021
175. Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 6 2022;12(12):Cd013799. doi:10.1002/14651858.CD013799.pub2
176. 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*. Aug 2000;162(2 Pt 1):578-85. doi:10.1164/ajrccm.162.2.9905041
177. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax*. Mar 2003;58(3):211-6. doi:10.1136/thorax.58.3.211
178. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2014;134(3):568-575.e7. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.019
179. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. Apr 26 2016;315(16):1715-25. doi:10.1001/jama.2016.3964
180. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2020;26(1)
181. Carr TF, Kraft M. Management of Severe Asthma before Referral to the Severe Asthma Specialist. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017/07/01/ 2017;5(4):877-886. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.027>
182. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, et al. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence and Clinical Characteristics. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021/09/16 2021;14(null):1105-1115. doi:10.2147/JAA.S327659
183. Bleecker ER, Gandhi H, Gilbert I, Murphy KR, Chupp GL. Mapping geographic variability of severe uncontrolled asthma in the United States: Management implications. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022/01/01/ 2022;128(1):78-88. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.09.025>

184. López-Viña A, Enrique Cimas J, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respiratory Medicine*. 2003;97(8):872-881. doi:[https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00041-6](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00041-6)
185. Cisneros C, Díaz-Campos RM, Marina N, et al. Accreditation of specialized asthma units for adults in Spain: an applicable experience for the management of difficult-to-control asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2017;10(1):163-169. doi:10.2147/JAA.S131506
186. Lago VCd, Vale SAd, Godoy Id. Yes, there really are individuals with severe asthma: the importance and limitations of data obtained from specialized centers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46
187. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2015;45(2):396. doi:10.1183/09031936.00075614
188. Chongmelaxme B, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. Association between adherence and severe asthma exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2020;60(5):669-685. e2.
189. Chogtu B, Holla S, Magazine R, Kamath A. Evaluation of relationship of inhaler technique with asthma control and quality of life. *Indian J Pharmacol*. Jan-Feb 2017;49(1):110-115. doi:10.4103/0253-7613.201012
190. Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan HK, Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Feb 2017;30(1):42-52. doi:10.1089/jamp.2016.1287
191. Roche N, Aggarwal B, Boucot I, Mittal L, Martin A, Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review. *Respiratory Medicine*. 2022/10/01/ 2022;202:106949. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>
192. Tomisa G, Horváth A, Santa B, Keglevich A, Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021/09/22 2021;17(1):95. doi:10.1186/s13223-021-00598-3
193. Novelli F, Bacci E, Latorre M, et al. Comorbidities are associated with different features of severe asthma. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018/12/03 2018;16(1):25. doi:10.1186/s12948-018-0103-x
194. Wu AC, Greenberger PA. Asthma: overdiagnosed, underdiagnosed, and ineffectively treated. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(3):801-802.
195. Cardet JC, Bulkhi AA, Lockey RF. Nonrespiratory Comorbidities in Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021/11/01/ 2021;9(11):3887-3897. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.027>
196. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013;19(1)
197. Normansell R, Kew KM, Mathioudakis AG. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012286.

198. Janežič A, Locatelli I, Kos M. Inhalation technique and asthma outcomes with different corticosteroid-containing inhaler devices. *Journal of Asthma*. 2020/06/02 2020;57(6):654-662. doi:10.1080/02770903.2019.1591442
199. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Research and Practice*. 2021/08/13 2021;7(1):12. doi:10.1186/s40733-021-00078-w
200. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Review. *Frontiers in Immunology*. 2020-November-30 2020;11doi:10.3389/fimmu.2020.603312
201. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021/07/01/ 2021;9(7):2702-2714. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>
202. López Tiro JJ, Contreras EAC, del Pozo MER, Gómez Vera J, Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. 10.1016/j.aller.2013.11.008. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015;43(2):120-126. doi:10.1016/j.aller.2013.11.008
203. Nakamura N, Kashitani Y, Yoshisue H, Nagasaki M, Sasajima T. Real-life long-term safety and effectiveness of omalizumab in Japanese pediatric patients with severe allergic asthma: A post-marketing surveillance. *Allergol Int*. Jul 2021;70(3):319-326. doi:10.1016/j.alit.2021.01.001
204. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(7)doi:10.1002/14651858.CD010834.pub2
205. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald JM. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017/03/04 2017;16(3):397-404. doi:10.1080/14740338.2017.1286327
206. Li W, Tang S-C, Jin L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024/02/03 2024;24(1):70. doi:10.1186/s12890-024-02885-2
207. Zhu M, Yang J, Chen Y. Efficacy and safety of treatment with benralizumab for eosinophilic asthma. *International Immunopharmacology*. 2022/10/01/ 2022;111:109131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109131>
208. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(1):5-14. doi:<https://doi.org/10.1111/cea.13491>
209. Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017/12/02 2017;17(12):1565-1572. doi:10.1080/14712598.2017.1387245
210. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2486-2496. doi:doi:10.1056/NEJMoa1804092
211. Tsai JH, Tsai TF. A Review of Dupilumab -Induced Adverse Events to Dermatologists and the Potential Pathogenesis in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. Jan-Feb 2024;35(1):24-42. doi:10.1089/derm.2022.0096
212. Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, et al. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. Jun 2022;62(3):519-533. doi:10.1007/s12016-022-08934-0

213. Brusselle G, Riemann S. Is Efficacy of Tezepelumab Independent of Severe Asthma Phenotype? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023/07/01 2023;208(1):1-3. doi:10.1164/rccm.202304-0700ED
214. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2021/05/12 2021;384(19):1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975
215. Lin F, Yu B, Deng B, He R. The efficacy and safety of tezepelumab in the treatment of uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. Aug 11 2023;102(32):e34746. doi:10.1097/md.00000000000034746
216. Buhl R, Bel E, Bourdin A, et al. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022/02/01/ 2022;10(2):422-432. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.059>
217. Laxmanan B, Hogarth DK. Bronchial thermoplasty in asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*. 2015/05/15 2015;8(null):39-49. doi:10.2147/JAA.S49306
218. Fong KY, Zhao JJ, Syn NL, Nair P, Chan YH, Lee P. Comparing bronchial thermoplasty with biologicals for severe asthma: Systematic review and network meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2023/09/01/ 2023;216:107302. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107302>
219. Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, et al. Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2022/06/01/ 2022;161(6):1456-1464. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.025>
220. Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG, et al. Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMAZES substudy. *Thorax*. 2021;76(7):733. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216331
221. Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e208199-e208199. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199
222. Li H, Liu DH, Chen LL, et al. Meta-analysis of the adverse effects of long-term azithromycin use in patients with chronic lung diseases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):511-7. doi:10.1128/aac.02067-13
223. Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess*. 2001;5(26):1-149. doi:10.3310/hta5260
224. Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8:131-9. doi:10.2147/mder.S48888
225. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *European Journal of Internal Medicine*. 2020/05/01/ 2020;75:15-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023>
226. Gillen M, Forte P, Svensson JO, et al. Effect of a spacer on total systemic and lung bioavailability in healthy volunteers and in vitro performance of the Symbicort® (budesonide/formoterol) pressurized metered dose inhaler. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2018/10/01/ 2018;52:7-17. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.08.001>

227. McIvor RA, Devlin HM, Kaplan A. Optimizing the Delivery of Inhaled Medication for Respiratory Patients: The Role of Valved Holding Chambers. *Canadian Respiratory Journal*. 2018;2018(1):5076259. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/5076259>
228. Burudpakdee C, Kushnarev V, Coppolo D, Suggett JA. A Retrospective Study of the Effectiveness of the AeroChamber Plus® Flow-Vu® Antistatic Valved Holding Chamber for Asthma Control. *Pulm Ther*. Dec 2017;3(2):283-296. doi:10.1007/s41030-017-0047-1
229. Dissanayake S, Suggett J. A review of the in vitro and in vivo valved holding chamber (VHC) literature with a focus on the AeroChamber Plus Flow-Vu Anti-static VHC. *Ther Adv Respir Dis*. Jan-Dec 2018;12:1753465817751346. doi:10.1177/1753465817751346
230. Suggett JA. ASSESSMENT OF METERED DOSE INHALER (MDI) VS MDI AND SPACER—IMPACT ON PATIENT, HEALTH CARE SYSTEM, AND THE ENVIRONMENT. *CHEST*. 2023;164(4):A5208. doi:10.1016/j.chest.2023.07.3374
231. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 13 2013;2013(9):Cd000052. doi:10.1002/14651858.CD000052.pub3
232. Iramain R, Castro-Rodriguez JA, Jara A, et al. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatric Pulmonology*. 2019/04/01 2019;54(4):372-377. doi:<https://doi.org/10.1002/ppul.24244>
233. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(6):349-60. doi:10.2165/00003088-200443060-00001
234. Asmus MJ, Liang J, Coowanitwong I, Hochhaus G. In vitro performance characteristics of valved holding chamber and spacer devices with a fluticasone metered-dose inhaler. *Pharmacotherapy*. Feb 2004;24(2):159-66. doi:10.1592/phco.24.2.159.33147
235. Fink JB. Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care*. Jul 2000;45(7):874-85.
236. Ogrodnik N, Azzi V, Sprigge E, Fiset S, Matida E. Nonuniform Deposition of Pressurized Metered-Dose Aerosol in Spacer Devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Dec 2016;29(6):490-500. doi:10.1089/jamp.2015.1257
237. 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*. Apr 2018;4(2)doi:10.1183/23120541.00065-2018
238. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax*. Oct 1996;51(10):985-8. doi:10.1136/thx.51.10.985
239. Ottaviano G, Scadding G, Coles S, Lund V. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*. 04/01 2006;44:32-5.
240. Ghosh S, Ohar JA, Drummond MB. Peak Inspiratory Flow Rate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Dry Powder Inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Dec 2017;30(6):381-387. doi:10.1089/jamp.2017.1416
241. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:353-63. doi:10.2147/copd.S18529

242. Balóira A, Abad A, Fuster A, et al. Lung Deposition and Inspiratory Flow Rate in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Different Inhalation Devices: A Systematic Literature Review and Expert Opinion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1021-1033. doi:10.2147/copd.S297980
243. Chrystyn H. Methods to identify drug deposition in the lungs following inhalation. *Br J Clin Pharmacol*. Apr 2001;51(4):289-99. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01304.x
244. Csonka P, Lehtimäki L. Antistatic treatment and salbutamol dosing have variable effect on drug delivery of valved holding chambers. *Pulm Pharmacol Ther*. Dec 2019;59:101857. doi:10.1016/j.pupt.2019.101857
245. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*. Fall 2005;18(3):264-72. doi:10.1089/jam.2005.18.264
246. Ali M, Mazumder MK, Martonen TB. Measurements of electrodynamic effects on the deposition of MDI and DPI aerosols in a replica cast of human oral-pharyngeal-laryngeal airways. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Mar 2009;22(1):35-44. doi:10.1089/jamp.2007.0637
247. Thorsson L, Dahlström K, Edsbäcker S, Källén A, Paulson J, Wirén JE. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. Feb 1997;43(2):155-61. doi:10.1046/j.1365-2125.1997.d01-1425.x
248. Watz H, Barile S, Guastalla D, et al. Targeting the Small Airways with Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta Agonist Dry Powder Inhalers: A Functional Respiratory Imaging Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Sep 2021;34(5):280-292. doi:10.1089/jamp.2020.1618
249. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J Drug Assess*. 2013;2(1):11-6. doi:10.3109/21556660.2013.766197
250. Burnell PKP, Small T, Doig S, Johal B, Jenkins R, Gibson GJ. Ex-vivo product performance of Diskus™ and Turbuhaler™ inhalers using inhalation profiles from patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2001/05/01/ 2001;95(5):324-330. doi:<https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1044>
251. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *European Respiratory Journal*. 1994;7(10):1839. doi:10.1183/09031936.94.07101839
252. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, Witek TJ, Jr. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Med*. Fall 2001;14(3):309-15. doi:10.1089/089426801316970268
253. Lindert S, Below A, Breitzkreutz J. Performance of dry powder inhalers with single dosed capsules in preschool children and adults using improved upper airway models. *Pharmaceutics*. Feb 6 2014;6(1):36-51. doi:10.3390/pharmaceutics6010036
254. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respiratory Medicine*. 2016/09/01/ 2016;118:65-75. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.013>

255. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. Jun 2011;37(6):1308-31. doi:10.1183/09031936.00166410
256. Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med*. Spring 2002;15(1):65-73. doi:10.1089/08942680252908593
257. Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract*. Jun 2007;61(6):1022-36. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01382.x
258. Boyden JY, Connor SR, Otolorin L, et al. Nebulized medications for the treatment of dyspnea: a literature review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Feb 2015;28(1):1-19. doi:10.1089/jamp.2014.1136
259. Halverson P, Liem J, Heyes L, et al. The evaluation of the correct use and ease-of use of the ELLIPTA DPI in children with asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2021/01/01 2021;56(1):57-64. doi:<https://doi.org/10.1002/ppul.25149>
260. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin*. Nov 2010;26(11):2527-33. doi:10.1185/03007995.2010.518916
261. Löf T, Elfman P, Ström P, Törngren A, Borgström L. Sustained mechanical and clinical functionality of the flexhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. Dec 2008;21(4):381-8. doi:10.1089/jamp.2008.0700
262. de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? *Eur J Pharm Biopharm*. Oct 2015;96:143-51. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.016
263. Borgström L, Bondesson E, Morén F, Trofast E, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J*. Jan 1994;7(1):69-73. doi:10.1183/09031936.94.07010069
264. Cataldo D, Hanon S, Peché RV, et al. How to Choose the Right Inhaler Using a Patient-Centric Approach? *Advances in Therapy*. 2022/03/01 2022;39(3):1149-1163. doi:10.1007/s12325-021-02034-9
265. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461-472. doi:10.2147/tcrm.S160365
266. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. Dec 12 2014;111(50):847-55. doi:10.3238/arztebl.2014.0847
267. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2012;129(3 Suppl):S34-48. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.983
268. McMurray A, Cunningham S, Fleming L. Defining Near Fatal asthma – an international eDelphi study. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA949. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA949
269. Ibrahim AO, Aremu SK, Afolabi BA, Ajani GO, Kolawole FT, Oguntoye O. Acute severe asthma and its predictors of mortality in rural Southwestern Nigeria: a-five year retrospective observational study. *Chron Respir Dis*. Jan-Dec 2023;20:14799731221151183. doi:10.1177/14799731221151183
270. R. Hays S, Fahy JV. The role of mucus in fatal asthma. *The American Journal of Medicine*. 2003;115(1):68-69. doi:10.1016/S0002-9343(03)00260-2

271. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations. 5: assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax*. May 2007;62(5):447-58. doi:10.1136/thx.2005.045203
272. Majellano EC, Clark VL, Winter NA, Gibson PG, McDonald VM. Approaches to the assessment of severe asthma: barriers and strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:235-251. doi:10.2147/jaa.S178927
273. Carlsson JA, Bayes HK. Acute severe asthma in adults. *Medicine*. 2020/05/01/ 2020;48(5):297-302. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.02.008>
274. Orea-Tejeda A, Navarrete-Peñaloza AG, Verdeja-Vendrell L, et al. Right heart failure as a risk factor for severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: prospective cohort study. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(12):2635-2641.
275. Hashimoto T, Ando M, Kan T, et al. Asthma Exacerbation Coincident with Saddle Pulmonary Embolism and Paradoxical Embolism. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2019;248(2):137-141. doi:10.1620/tjem.248.137
276. Vianello A, Caminati M, Chieco-Bianchi F, et al. Spontaneous pneumomediastinum complicating severe acute asthma exacerbation in adult patients. *Journal of Asthma*. 2018/09/02 2018;55(9):1028-1034. doi:10.1080/02770903.2017.1388392
277. Soremekun S, Heaney LG, Skinner D, et al. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax*. 2023;78(7):643-652.
278. Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo CA. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021/07/01/ 2021;9(7):2599-2610. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.037>
279. Chen X, Han P, Kong Y, Shen K. The relationship between changes in peak expiratory flow and asthma exacerbations in asthmatic children. *BMC Pediatrics*. 2024/04/27 2024;24(1):284. doi:10.1186/s12887-024-04754-7
280. Talbot T, Roe T, Dushianthan A. Management of Acute Life-Threatening Asthma Exacerbations in the Intensive Care Unit. *Applied Sciences*. 2024;14(2):693.
281. Stow PJ, Pilcher D, Wilson J, et al. Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996-2003). *Thorax*. Oct 2007;62(10):842-7. doi:10.1136/thx.2006.075317
282. Bertrand P, Beckhaus Faccin A. Asthma: Treatment. In: Bertrand P, Sánchez I, eds. *Pediatric Respiratory Diseases: A Comprehensive Textbook*. Springer International Publishing; 2020:415-428.
283. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, et al. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. 10.1016/j.arbr.2015.03.010. *Archivos de Bronconeumología*. 2015;51(5):235-246. doi:10.1016/j.arbr.2015.03.010
284. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. Sep 7 2017;377(10):965-976. doi:10.1056/NEJMra1608969
285. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, et al. Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥60 Years - IVY Network, 20 U.S. States, February 2022-May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 6 2023;72(40):1083-1088. doi:10.15585/mmwr.mm7240a2

286. Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. Jul 2016;13(7):1096-104. doi:10.1513/AnnalsATS.201510-701OC
287. Payares-Salamanca L, Contreras-Arrieta S, Florez-García V, Barrios-Sanjuanelo A, Stand-Niño I, Rodriguez-Martinez CE. Metered-dose inhalers versus nebulization for the delivery of albuterol for acute exacerbations of wheezing or asthma in children: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2020;55(12):3268-3278. doi:10.1002/ppul.25077
288. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med*. Oct 2000;39(10):794-7. doi:10.2169/internalmedicine.39.794
289. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med*. Nov 2002;96(11):950-4. doi:10.1053/rmed.2002.1369
290. 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*. Dec 12 2012;12(12):Cd002308. doi:10.1002/14651858.CD002308.pub2
291. Rower JE, Liu X, Yu T, Mundorff M, Sherwin CM, Johnson MD. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. Mar 2017;73(3):325-331. doi:10.1007/s00228-016-2165-3
292. 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*. Aug 2004;98(8):777-81. doi:10.1016/j.rmed.2004.01.008
293. Punyadasa DH, Kumarapeli V, Senaratne W. Development of a risk prediction model to predict the risk of hospitalization due to exacerbated asthma among adult asthma patients in a lower middle-income country. *BMC Pulm Med*. Dec 6 2023;23(1):491. doi:10.1186/s12890-023-02773-1
294. Duong TN, Zeki AA, Louie S. Medical Management of Hospitalized Patients with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Hosp Med Clin*. Oct 2017;6(4):437-455. doi:10.1016/j.ehmc.2017.05.002
295. Piñera Salmerón P, Delgado Romero J, Domínguez Ortega J, et al. Management of asthma in the emergency department: a consensus statement. *Emergencias*. Ago 2018;30(4):268-277. Documento de consenso para el manejo del paciente asmático en urgencias.
296. Onisor MO, Turner S. Routine FEV1 measurement is essential in diagnosis and monitoring of childhood asthma: myth or maxim? *Breathe*. 2023;19(2):230048. doi:10.1183/20734735.0048-2023
297. March C, Gandy K, Domen J, et al. Remote patient monitoring effectively assures continuity of care in asthma patients during the COVID-19 pandemic. *Telehealth and Medicine Today*. 2022;7(5)
298. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(8):1388-1395. doi:10.1093/cid/cix524
299. Al-Qerem W, Alassi A, Jarab A, et al. Examining Influenza Vaccination Patterns Among Young Adults with Asthma: Insights into Knowledge, Attitudes, and Practices. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:2899-2913. doi:10.2147/ppa.S436622

300. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. Sep 2008;134(3 Suppl):1s-41s. doi:10.1378/chest.08-0201
301. Li L, Cheng Y, Tu X, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2020/11/10 2020;16(1):94. doi:10.1186/s13223-020-00492-4
302. Sharma S, Goel N. Pneumococcal Diseases Vaccines. *FAQ on Vaccines and Immunization Practices*. 2020:363.
303. Gierke R, Wodi AP, Kobayashi M. Pneumococcal disease. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2021:255-74.
304. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Sep 3 2010;59(34):1102-6.
305. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. Apr 28 2005;352(17):1749-59. doi:10.1056/NEJMoa043951
306. See KC. Vaccination for Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review and Primer for Clinicians. *Vaccines (Basel)*. Dec 2 2023;11(12)doi:10.3390/vaccines11121809
307. Ambrosch A, Lubber D, Klawonn F, Kabesch M. Focusing on severe infections with the respiratory syncytial virus (RSV) in adults: Risk factors, symptomatology and clinical course compared to influenza A / B and the original SARS-CoV-2 strain. *J Clin Virol*. Apr 2023;161:105399. doi:10.1016/j.jcv.2023.105399
308. Bandell A, Ambrose CS, Maniaci J, Wojtczak H. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adults with asthma: a systematic literature review and narrative synthesis. *Expert Rev Vaccines*. Jun 2021;20(6):717-728. doi:10.1080/14760584.2021.1925113
309. Robbins E, Daoud S, Demissie S, James P. The impact of asthma on COVID-19 disease severity in children and adolescents. *Journal of Asthma*. 2023/06/03 2023;60(6):1097-1103. doi:10.1080/02770903.2022.2132956
310. Kwok WC, Tam TCC, Lam DCL, et al. Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong. *Respiratory Research*. 2023/02/14 2023;24(1):53. doi:10.1186/s12931-023-02363-z
311. Laorden D, Domínguez-Ortega J, Carpio C, et al. Long COVID outcomes in an asthmatic cohort and its implications for asthma control. *Respiratory Medicine*. 2023/02/01/ 2023;207:107092. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107092>
312. Ando M, Satonaga Y, Takaki R, et al. Acute asthma exacerbation due to the SARS-CoV-2 vaccine (Pfizer-BioNTech BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine). *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;124:187-189. doi:10.1016/j.ijid.2022.09.019
313. Sumi T, Kodama K, Nishikiori H, Tanaka Y, Chiba H. Coronavirus Disease 2019 Vaccine-Induced Flare-Up of Severe Bronchial Asthma Previously Controlled With Dupilumab: A Case Report. *Cureus*. Apr 2023;15(4):e38122. doi:10.7759/cureus.38122

314. Hanania NA, Sockrider M, Castro M, et al. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2004;113(4):717-24. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.584
315. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE, et al. [MIA 2021, Comprehensive Asthma Management. Guidelines for Mexico]. *Rev Alerg Mex*. 2021;68 Suppl 1:s1-s122. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. doi:10.29262/ram.v68i5.880
316. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J*. Apr 1999;13(4):744-50. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.13d08.x
317. Seyedrezazadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, Vafa MR, Sharma S, Kolahdooz F. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. Jul 2014;72(7):411-28. doi:10.1111/nure.12121
318. Schünemann HJ, Grant BJ, Freudenheim JL, et al. The relation of serum levels of antioxidant vitamins C and E, retinol and carotenoids with pulmonary function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 2001;163(5):1246-55. doi:10.1164/ajrccm.163.5.2007135
319. Cook-Mills JM, Abdala-Valencia H, Hartert T. Two faces of vitamin E in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 1 2013;188(3):279-84. doi:10.1164/rccm.201303-0503ED
320. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. Nov 3 2017;9(11)doi:10.3390/nu9111211
321. Mohanan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med (Maywood)*. Nov 2014;239(11):1531-40. doi:10.1177/1535370214525302
322. Al-Muhsen S, Horanieh N, Dulgom S, et al. Poor asthma education and medication compliance are associated with increased emergency department visits by asthmatic children. *Ann Thorac Med*. Apr-Jun 2015;10(2):123-31. doi:10.4103/1817-1737.150735
323. Ali A, Pena SG, Huggins C, Lugo F, Khaja M, Diaz-Fuentes G. Impact of Group Asthma Education on Asthma Control and Emergency Room Visits in an Underserved New York Community. *Canadian Respiratory Journal*. 2019;2019(1):5165189. doi:<https://doi.org/10.1155/2019/5165189>
324. Zhang X, Lai Z, Qiu R, et al. Positive change in asthma control using therapeutic patient education in severe uncontrolled asthma: a one-year prospective study. *Asthma Research and Practice*. 2021/07/21 2021;7(1):10. doi:10.1186/s40733-021-00076-y
325. Laurence R, Ancel J, Devilliers MA, et al. Patient education needs in severe asthma, a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024/03/15 2024;24(1):134. doi:10.1186/s12890-024-02960-8
326. Ring N, Malcolm C, Wyke S, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007/10/01 2007;16(5):271-283. doi:10.3132/pcrj.2007.00049
327. Kakar R, Combs R, Ali N, Muvuka B, Porter J. Enhancing the design and utilization of asthma action plans through community-based participatory research in an urban African American community. *Patient Education and Counseling*. 2021/02/01/ 2021;104(2):276-281. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.08.032>

328. Davis J, Fitzmaurice L. Providing individualized written asthma action plans during the pediatric emergency department visit. *Journal of Asthma*. 2021/06/03 2021;58(6):819-824. doi:10.1080/02770903.2020.1731824
329. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respiratory Medicine*. 2013/01/01/ 2013;107(1):37-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017>
330. Freitas Ferreira E, Pascoal A, Silva P, et al. Inhaler training and asthma knowledge are associated with a higher proportion of patients with correct inhaler technique in young but not in elderly asthmatic patients. *Journal of Asthma*. 2020/05/03 2020;57(5):556-566. doi:10.1080/02770903.2019.1582063
331. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis*. Jul 24 2019;6(3):267-280. doi:10.15326/jcopdf.6.3.2018.0168



**Sociedad
Peruana
de Neumología**