

**REVISIÓN CLÍNICA****Evaluación del riesgo de crisis en el tratamiento del asma: revisión y propuesta de modificación del modelo actual centrado en el control****\*John D Blakey<sup>1</sup>, Kerry Woolnough<sup>2</sup>, Jodie Fellows<sup>2,3</sup>, Samantha Walker<sup>4</sup>, Mike Thomas<sup>5</sup>, Ian D Pavord<sup>6</sup>**<sup>1</sup> Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido<sup>2</sup> Severe and Brittle Asthma Unit, Heartlands Hospital, Birmingham, Reino Unido<sup>3</sup> Clinical Health Psychology, Birmingham & Solihull Mental Health Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido<sup>4</sup> Asthma UK, Londres, Reino Unido<sup>5</sup> Centre for Academic Primary Care, University of Southampton, Reino Unido<sup>6</sup> Institute for Lung Health, Glenfield Hospital, Leicester, Reino Unido

Recibido el 26 de noviembre de 2012; presentado de nuevo el 27 de febrero de 2013; revisado el 9 de abril de 2013; aceptado el 13 de abril de 2013; publicado en Internet el 2 de julio de 2013

**Resumen**

Las directrices para el asma se centran en el control diario de los síntomas. Sin embargo, las crisis asmáticas siguen siendo frecuentes. Continúan causando muertes y una morbilidad considerable, y suponen una carga económica importante para el *National Health Service* (NHS) del Reino Unido y la comunidad en general. Las crisis asmáticas tienen consecuencias crónicas y se acompañan de deterioro de la función pulmonar y una morbilidad psicológica importante. En este artículo sostenemos que el control de los síntomas diarios es solo un aspecto del tratamiento del asma y que hay que hacer más hincapié en la reducción del riesgo de crisis asmáticas. El tratamiento del futuro riesgo por médicos generales ya es esencial en otras enfermedades como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia renal crónica. Por tanto, proponemos una estrategia modificada que considere por separado los dominios relacionados de control diario y futuro riesgo de crisis asmáticas. Creemos que esta estrategia será mejor que la estrategia "escalonada" actual en el tratamiento del asma. Hay que recomendar un tratamiento individualizado que incluya medidas no farmacológicas, lo que puede traducirse en estrategias más eficaces y menos perjudiciales. Pensamos que este enfoque puede reducir la morbilidad y los costes sanitarios relacionados con las crisis asmáticas.

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos.

JD Blakey et al. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 344-352<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00063>**Palabras clave** crisis asmática, control del asma, riesgo, tratamiento, directrices para el asma**Crisis asmáticas****Las crisis asmáticas siguen siendo frecuentes**

El asma es un síndrome complejo con diversas presentaciones y evoluciones clínicas.<sup>1-6</sup> Sin embargo, en todos los subtipos de asma y a cualquier edad<sup>7-9</sup> existe la posibilidad de un deterioro subagudo o brusco del control de los síntomas y las mediciones objetivas de la obstrucción del flujo de aire. Esta situación se denomina exacerbación asmática o crisis asmática.<sup>10</sup> Preferimos el término "crisis asmática" porque parece comprenderse mejor por

las personas ajenas a la medicina y transmite con más claridad la posible gravedad del episodio.<sup>11</sup> Las crisis asmáticas son frecuentes,<sup>12,13</sup> y responsables de casi 90.000 ingresos hospitalarios al año en el Reino Unido<sup>14</sup> y muchas más consultas al médico general.<sup>15,16</sup> Es destacable que su frecuencia no se haya reducido<sup>17</sup> y que su tratamiento haya cambiado poco en los últimos 20 años.

**Las crisis asmáticas tienen consecuencias graves**

Las crisis asmáticas se acompañan de una morbilidad considerable, no solo debida a la afección respiratoria y la debilidad general

\* Autor para la correspondencia: Dr. John Blakey, Respiratory Medicine, Clinical Sciences Building, Aintree University Hospital, Liverpool, UK, L9 7AL. Tel: +44 (0)151 705 3246 Fax: +44 (0)151 705 3370 Correo electrónico: [jblakey@liverpool.ac.uk](mailto:jblakey@liverpool.ac.uk)

por una enfermedad grave, sino también a los efectos adversos causados por los medicamentos.<sup>18,19</sup> El deterioro brusco del funcionamiento físico y el riesgo de complicaciones graves durante las crisis provoca que el asma sea una causa importante de ansiedad y angustia.<sup>20-24</sup>

Un aspecto insuficientemente valorado de las crisis asmáticas es que se asocian a un empeoramiento de la función pulmonar. Los niños con antecedentes de crisis asmáticas tienen déficit de la función pulmonar, en comparación con sus compañeros sanos,<sup>25,26</sup> que persisten y a menudo empeoran en la vida adulta.<sup>27,28</sup> Por ejemplo, de los 1000 niños incluidos en el *Childhood Asthma Management Program* (CAMP), un tercio presentaba una obstrucción espirométrica del flujo de aire en la evaluación realizada a los 6-8 años de edad, y este porcentaje aumentó a más de la mitad a los 18 años.<sup>29</sup> La intervención precoz con corticosteroides inhalados protege contra este deterioro.<sup>30,31</sup> En un estudio de cohortes sobre el efecto de las crisis asmáticas graves en la función pulmonar de adultos se observó que la frecuencia de las crisis guardaba una estrecha relación con el deterioro de la función pulmonar: el deterioro de la función pulmonar en los pacientes que experimentaban una crisis asmática por año fue equivalente al observado en personas que fuman 20 cigarrillos al día.<sup>32</sup> El grado de déficit se asoció a la inflamación de las vías respiratorias,<sup>33</sup> pero esta relación es compleja.<sup>34</sup> Es muy importante señalar que cualquier deterioro relacionado con las crisis asmáticas mejora con un tratamiento adecuado.<sup>31,35</sup> Es posible que mediciones distintas de la simple espirometría aporten más información para esclarecer la relación entre la función pulmonar y la inflamación de las vías respiratorias.<sup>36,37</sup>

El asma sigue siendo una causa importante de mortalidad. La cifra de muertes relacionadas con el asma ha disminuido con más lentitud que la de otras causas de muerte en gran parte evitables: casi tantas personas mueren por asma cada año como por accidentes de tráfico en el Reino Unido (Figura 1). Aunque el número verdadero de muertes relacionadas con el asma podría ser inferior al que indican las cifras oficiales,<sup>38</sup> la tendencia en

estas estadísticas sigue siendo preocupante y ha motivado recientemente la realización de una revisión nacional en el Reino Unido que pronto se dará a conocer (<http://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths>).

La frecuencia y la posible gravedad de las crisis asmáticas son responsables de importantes costes sanitarios directos.<sup>39,40</sup> Además, la reducción temporal del funcionamiento de un adulto habitualmente sano o de adultos que cuidan a niños con una enfermedad aguda tiene consecuencias sociales y económicas.<sup>41</sup>

Por consiguiente, las crisis asmáticas tienen una morbimortalidad considerable, con cuantiosos costes económicos directos e indirectos. Antes de analizar cómo se podría solucionar esto, examinaremos la relación de las crisis asmáticas con dos dimensiones del asma consideradas habitualmente: gravedad y control.

## Control, gravedad y riesgo

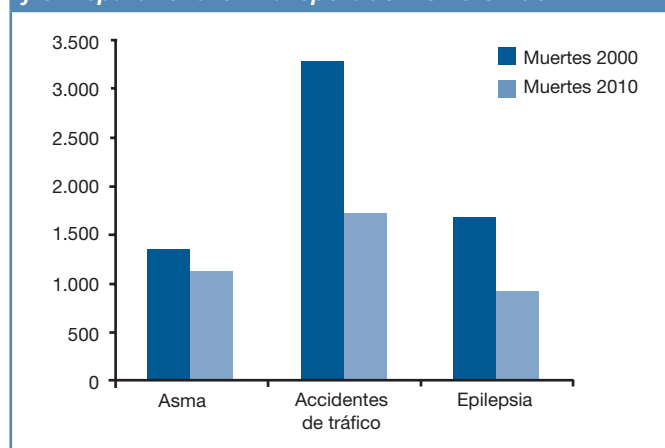
### Control del asma y crisis asmáticas

Se usan con frecuencia varios cuestionarios validados del control de los síntomas diarios del asma, como la Prueba de control del asma (ACT),<sup>42</sup> el Cuestionario de control del asma (ACQ)<sup>43</sup> y las "Tres preguntas" del *Royal College of Physicians*.<sup>44</sup> Esto no es sorprendente porque la vigilancia y la mejora del control de los síntomas diarios constituyen el centro de atención de las directrices internacionales actuales. Parece que la valoración del control diario es suficiente para evaluar el riesgo de crisis asmática. De hecho, unas malas puntuaciones en estos cuestionarios se relacionan con la frecuencia de crisis asmáticas en las poblaciones de los estudios.<sup>45-47</sup> Sin embargo, su valor predictivo en un paciente concreto es limitado: los valores del área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC) han sido inferiores a 0,7 en los episodios de exacerbación.<sup>45</sup> Este bajo rendimiento obedece a que el control diario y el futuro riesgo son entidades relacionadas pero distintas. Esta diferencia se demuestra mediante el control del flujo espiratorio máximo (PEF) seriado. La gran variabilidad del PEF y la notable respuesta a los broncodilatadores observadas con un control diario insuficiente contrastan con la disminución de la variabilidad del PEF (alrededor de un valor bajo) y la reducción de la respuesta a los broncodilatadores que desembocan en una crisis asmática.<sup>48</sup> Tampoco se sabe con exactitud cuánto debe durar el control diario para tener un efecto significativo en el riesgo futuro. Además, los cuestionarios basados simplemente en el control no ponen el control actual en el contexto de la información que un médico con experiencia incorporaría a la evaluación de un paciente con asma.<sup>49</sup> Por ejemplo, análisis retrospectivos de grandes grupos de datos han revelado que, entre otros factores, la situación del consumo de tabaco, la medicación que se esté recibiendo, el volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) como porcentaje del valor teórico, el recuento de eosinófilos en sangre y el uso anterior de asistencia sanitaria predicen unos malos resultados y el uso de atención sanitaria de urgencia.<sup>50-52</sup> Esto nos llevó a considerar la gravedad del asma.

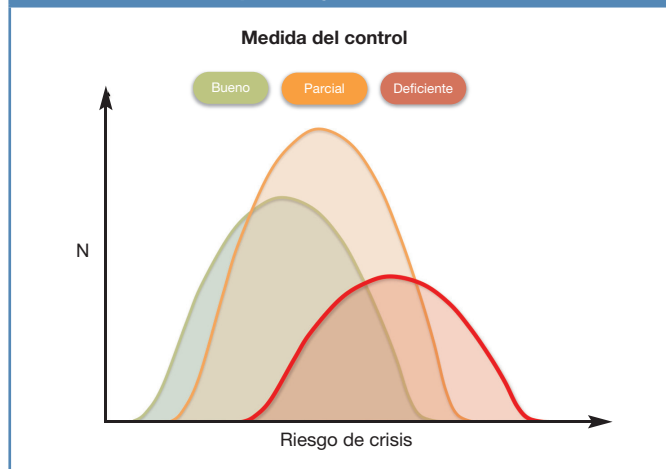
### Gravedad del asma y crisis asmáticas

Una minoría significativa de pacientes asmáticos tienen síntomas diarios persistentes o una inflamación demostrable de las vías

**Figura 1. Muertes por asma, accidentes de tráfico y epilepsia en 2000 y 2010. Datos de *National Statistics* y el *Department for Transport* del Reino Unido**



**Figura 2. Esquema que muestra el riesgo de crisis asmática en poblaciones de pacientes asmáticos con control bueno, parcial y deficiente del asma**



respiratorias a pesar del cumplimiento del tratamiento con potentes esteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.<sup>53,54</sup> Estos pacientes padecen un asma más grave, pero consiguen un control significativamente mejor con tratamientos antiasmáticos adicionales, tratamiento de las enfermedades concomitantes y apoyo.<sup>55-59</sup> Asimismo, los pacientes con enfermedad muy mal controlada con un tratamiento insuficiente dejan de tener síntomas con un inhalador regular individual.<sup>60</sup> Estos datos han llevado a conceder más importancia clínica a la separación de los dominios de gravedad y control del asma tras el reconocimiento inicial de las diferencias en su fisiopatología y expresión.<sup>61,62</sup>

Aunque la gravedad del asma guarda relación con el riesgo de crisis asmática, tampoco es predictiva: datos de la *European*

*Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA) han revelado que los pacientes con antecedente de asma casi mortal en los 5 años anteriores no se pueden distinguir con fiabilidad de los pacientes con asma leve o moderada en condiciones estables empleando mediciones habituales de la gravedad del asma.<sup>63</sup> En el estudio *Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR) se investigó una puntuación multivariable relacionada con el riesgo prospectivo de precisar hospitalización o una visita al servicio de urgencias en relación con el asma. Aunque la lista de variables potencialmente informativas en el análisis incluía aspectos habituales de las definiciones de asma grave, como cuestionarios del control diario, uso de esteroides inhalados u orales regulares y uso de otros fármacos controladores, muchos de estos factores no se incorporaron al modelo final.<sup>64</sup> Este enfoque más global también empieza a destacar factores que se relacionan estrechamente con las crisis asmáticas pero no son captados por los cuestionarios actuales, como la exposición al humo del tabaco,<sup>65-67</sup> la falta de cumplimiento,<sup>68,69</sup> el nivel socioeconómico,<sup>70,71</sup> la atopía y la enfermedad de las vías respiratorias superiores,<sup>72-74</sup> la inflamación persistente de las vías respiratorias por eosinófilos (véase antes) y la adiposidad.<sup>75,76</sup>

Por tanto, el riesgo de crisis asmática está relacionado estrechamente con la gravedad de la enfermedad y el control de los síntomas diarios, pero estos factores no lo explican del todo (Figura 2). Aunque las declaraciones y directrices de instituciones científicas abogan porque las evaluaciones de los pacientes incorporen elementos del control actual y el riesgo futuro, no está claro cómo se logra este último aspecto. Dado que en estos documentos no se pone el mismo énfasis en el riesgo futuro que en el control diario, tampoco está claro con qué frecuencia se evalúa el riesgo en la práctica habitual.

**Tabla 1. La A a la E de la enfermedad de las vías respiratorias: propuesta para deconstruir la compleja enfermedad de las vías respiratorias a fin de facilitar la evaluación y el tratamiento<sup>81</sup>**

Componente	Manifestaciones clínicas	Resultados de las pruebas	
A	Hiperreactividad de las vías respiratorias	Disnea y sibilancias variables a corto plazo	Positividad de la estimulación con metacolina > 12% de respuesta al broncodilatador > 20% de variabilidad de la PEFr en 24 horas
B	Bronquitis	Puede no haber Notables deterioros subagudos Tos productiva matutina	Aumento del recuento celular en el esputo inducido FeNO posiblemente elevado Eosinofilia sanguínea sin otra explicación
C	Hipersensibilidad del reflejo de la tos	Tos seca con cambios de temperatura o al hablar o reír	Respuesta excesiva a estímulos tusígenos inhalados (p. ej., capsaicina)
D	Daño	Limitación establecida del esfuerzo por disnea	Obstrucción establecida del flujo de aire Alteración de la transferencia de gases Enfisema o bronquiectasias en la TC
E	Enfermedad concomitante extrapulmonar	Obesidad, rinitis, disfunción de las cuerdas vocales	Dependientes de la naturaleza de la enfermedad concomitante

FeNO = óxido nítrico espirado fraccionario, PEFr = tasa de flujo respiratorio máximo.

## Fenotipificación y deconstrucción

La heterogeneidad del asma de todos los niveles de gravedad se ha puesto de relieve e investigado en artículos muy leídos y citados (p. ej. Haldar y cols.<sup>9</sup>). Esta variación clínica está relacionada con procesos fisiopatológicos subyacentes esenciales.<sup>77</sup> En este contexto y con la heterogeneidad evidente de otras enfermedades de las vías respiratorias,<sup>78</sup> se ha hecho hincapié recientemente en las limitaciones de la nomenclatura actual. Un enfoque universal "que sirva para todo" puede aplicar etiquetas confusas o engañosas - sobre todo cuando hay dudas diagnósticas - y, en consecuencia, exponer a los pacientes a un tratamiento innecesario. Por ejemplo, los pacientes con un grado aparentemente consistente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden tener exacerbaciones inducidas por inflamación eosinófila, al igual que los pacientes cuya recuperación no está alterada por el uso indiscriminado de esteroides orales.<sup>79,80</sup> Por tanto, la característica fundamental no es la etiqueta de EPOC, sino la elección del tratamiento adecuado basándose en el tipo de inflamación.

Así pues, la deconstrucción de las enfermedades de las vías respiratorias en sus anomalías constituyentes podría ser una práctica más productiva que adherirse a las etiquetas tradicionales,<sup>81</sup> al menos en el caso de los pacientes que responden de forma insuficiente al tratamiento de primera línea. El control deficiente de los síntomas diarios se puede deber a uno o más de una serie de procesos que requieren un tratamiento muy diferente, como hiperreactividad significativa de las vías respiratorias, aumento del reflejo de la tos, daño de las vías respiratorias o respiración disfuncional. Al aplicar métodos como el sistema "A a E" (véase la Tabla 1), el médico puede identificar las intervenciones que beneficiarán al paciente concreto y las pruebas que debe emplear para evaluación y vigilancia. Aguardamos con interés los resultados de evaluaciones controladas de tales métodos.

### Riesgo de crisis asmática y componentes de la enfermedad de las vías respiratorias

La contribución relativa de los procesos fisiopatológicos mencionados anteriormente está relacionada con el riesgo de crisis asmática del paciente.<sup>82</sup> La bronquitis eosinófila no controlada en el asma puede producir pocos síntomas diarios pero una tasa elevada de crisis asmáticas.<sup>9,83</sup> Este patrón se observa a menudo en varones de edad avanzada con asma de comienzo tardío.<sup>9</sup> El control de la inflamación reduce significativamente las crisis asmáticas.<sup>84</sup> De manera análoga, es posible que los pacientes con síntomas asmáticos frecuentes no tengan mucha inflamación.<sup>9,83</sup> Estas personas (normalmente mujeres obesas, en nuestra experiencia) a menudo reciben innecesariamente grandes cantidades de corticosteroides a pesar de su bajo riesgo de crisis asmáticas graves; este tratamiento puede empeorar la obesidad y retrasar la introducción de una pauta terapéutica más adecuada. Los pacientes cuyos síntomas se deben a respiración disfuncional y no a hiperreactividad de las vías respiratorias representan una desconexión más extrema entre los síntomas y el riesgo. De nuevo, los efectos de los corticosteroides orales y la inhalación frecuente de agonistas  $\beta_2$  empeoran el cuadro clínico. Por consiguiente, la

disparidad entre los síntomas (control percibido) y las mediciones objetivas de la enfermedad serían un motivo importante de que la estrategia terapéutica basada en los síntomas existentes fracasase en algunos pacientes.

Las observaciones precedentes se han obtenido en gran medida en un centro de referencia terciario con acceso a recuentos celulares en esputo inducido, pero es probable que los principios se apliquen a pacientes tratados en otros contextos. Aunque los recuentos diferenciales de células en el esputo resultan útiles, son laboriosos y requieren instalaciones especiales. La dependencia excesiva de una sola prueba, como la eosinofilia en sangre o esputo, también puede pasar por alto a pacientes con riesgo de crisis inducidas por infección u otras exposiciones, enfermedades concomitantes y predisposición genética.

Hay que tener en cuenta los factores psicosociales al valorar el riesgo de crisis asmática. Por ejemplo, las personas que confían mucho en su propia capacidad para tratar su enfermedad tienen más probabilidades de no cumplir el tratamiento y de aplazar la búsqueda de ayuda cuando se produce un deterioro. Se ha comprobado que estas estrategias de afrontamiento con represión (o "afrontamiento con negación")<sup>85</sup> son más frecuentes en los pacientes con crisis asmáticas casi mortales,<sup>86,87</sup> con mayor cantidad de síntomas<sup>88</sup> y con peor función pulmonar.<sup>89</sup> Las percepciones individuales del riesgo de enfermedad y del tratamiento también dependen de las circunstancias, las experiencias y el conocimiento. Estas percepciones individuales se pueden modificar con información y compartiendo la toma de decisiones, y se comentan en un apartado posterior.

## Riesgo y tratamiento

### Los tratamientos del asma no afectan por igual al riesgo y el control

En muchos pacientes asmáticos, la prescripción gradual de tratamiento para aliviar los síntomas diarios es adecuada para reducir su riesgo de crisis. Sin embargo, esto no es así en el porcentaje importante de pacientes con discordancia entre los síntomas diarios y el futuro riesgo: como se ha señalado, se puede administrar un tratamiento excesivo a pacientes con síntomas frecuentes y bajo riesgo de crisis asmática y un tratamiento insuficiente a pacientes con menos síntomas pero mayor riesgo. La heterogeneidad del asma clínica tendría menos importancia si las intervenciones disponibles tuviesen el mismo efecto en los síntomas diarios y el riesgo de deterioro agudo. En estas circunstancias, la sencilla estrategia escalonada actual sería válida en casi todos los pacientes.<sup>90</sup>

No obstante, los tratamientos antiasmáticos disponibles no tienen el mismo efecto beneficioso. Las xantinas, por ejemplo, alivian los síntomas diarios pero no disminuyen el riesgo de crisis asmática.<sup>91</sup> Cuando se comparan los esteroides inhalados en dosis altas con la combinación de esteroides en dosis menores/agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, los primeros producen una mayor disminución de las crisis asmáticas mientras que la combinación tiene más efecto en las puntuaciones de los síntomas.<sup>92</sup> Esta discrepancia en el efecto también es evidente con tratamientos

**Tabla 2. Intervenciones para el asma e indicación de su probable efecto en el control diario y el riesgo de crisis asmáticas graves**

Intervención	Control diario	Reducción del riesgo
Agonistas beta de acción prolongada (solos)	++	-
Anticolinérgicos	++	+
Corticosteroides	+	++
Montelukast	+	+
Teofilina	+	0
Adelgazamiento	++	+
Revisión del cumplimiento	+	++
Programa para dejar de fumar	++	++
Revisión de fisioterapia	++	0
Termoplastia bronquial	++	+
Mepolizumab	0	++

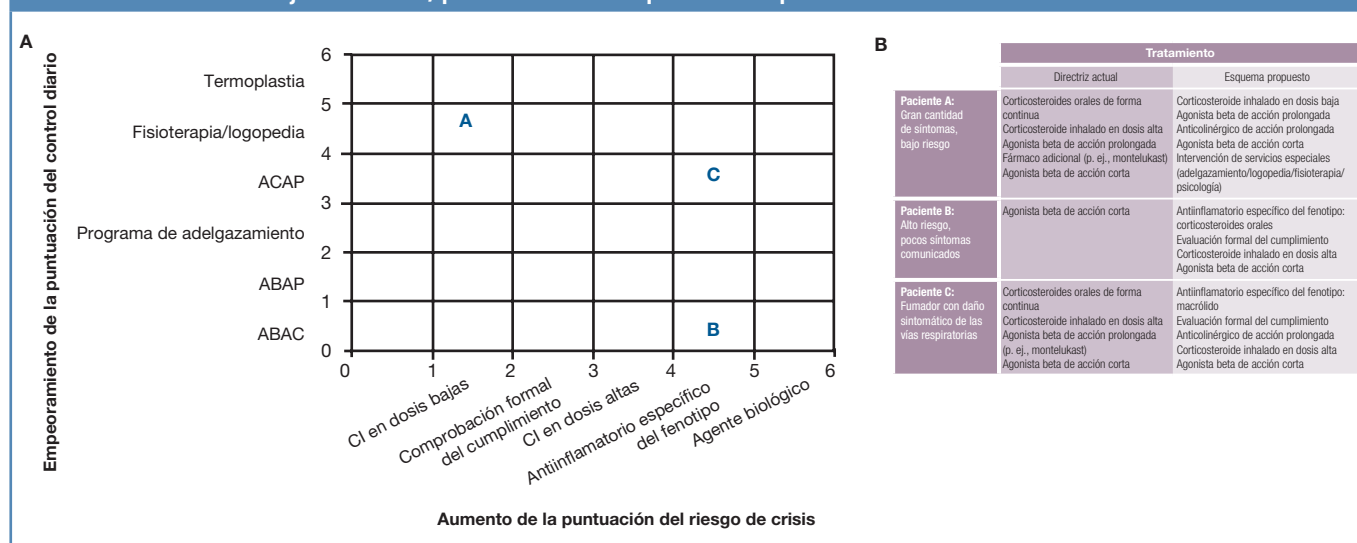
++ = efecto beneficioso importante, + = cierto efecto beneficioso, 0 = sin efecto, - = empeora.

nuevos y más caros, como las unidades de flujo aéreo laminar para el asma atópica grave,<sup>93</sup> la termoplastia bronquial para la hiperreactividad persistente de las vías respiratorias<sup>94</sup> y el tratamiento con anticuerpos monoclonales para la inflamación eosinófila persistente.<sup>95</sup> Este último tratamiento es un claro ejemplo de la necesidad de considerar por separado el riesgo y el control:

se comprobó que mepolizumab (anti-IL-5) era ineficaz en estudios iniciales<sup>96</sup> de pacientes con asma seleccionada mediante criterios (aplicados habitualmente) de síntomas e hiperreactividad bronquial. Con posterioridad se demostró que reducía en un 50% el riesgo de crisis asmática en pacientes de alto riesgo, reflejado en la presencia de inflamación eosinófila, obstrucción establecida de las vías respiratorias y múltiples crisis asmáticas anteriores.<sup>95,97,98</sup> Es llamativo que los menores efectos beneficiosos se observen en pacientes con una gran respuesta aguda a los broncodilatadores.

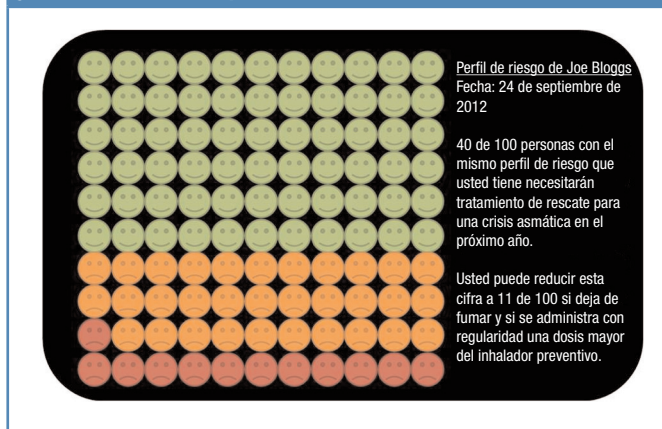
Se acepta de forma generalizada que intervenciones especiales sumamente costosas como las mencionadas anteriormente requieren una evaluación más exhaustiva del asma de un paciente en un centro de referencia terciario. Esto evita la tentación de probar el próximo nuevo tratamiento para una persona con asma difícil y brinda las máximas oportunidades a las intervenciones que han resultado eficaces y son económicamente sostenibles. Sin embargo, no debemos sustraernos de la necesidad de hacer una evaluación adecuada antes de iniciar tratamientos más habituales: los corticosteroides inhalados<sup>99</sup>, los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada<sup>100</sup>, las xantinas<sup>91</sup> y, en potencia, los anticolinérgicos de acción prolongada<sup>101</sup> pueden producir acontecimientos adversos importantes. Algunos de estos tratamientos habituales también son caros; por ejemplo, son responsables de un mayor gasto sanitario que los ingresos en el hospital, incluso cuando el asma es grave.<sup>102</sup> Los costes de la medicación también aumentan porque los médicos tardan en reducir o abandonar los fármacos que tienen un beneficio adicional dudoso.<sup>103</sup> Estos costes son cada

**Figura 3. (A) Ejemplo del sistema de coordenadas propuesto para fundamentar el tratamiento del asma. El control deficiente diario continuo produce un aumento a lo largo del eje de ordenadas y el riesgo persistente de crisis asmática grave produce un aumento a lo largo del eje de abscisas. ACAP = anticolinérgico de acción prolongada, ABAP = agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, ABAC = agonista  $\beta_2$  de acción corta, CI = corticosteroide inhalado. El antiinflamatorio específico del fenotipo se relaciona con el tratamiento oral (p. ej., prednisolona o macrólido). Las letras del gráfico se refieren a ejemplos de pacientes y se comentan en el texto y el cuadro (B). (B) Tratamiento recibido por los pacientes A, B y C según las estructuras de las directrices existentes y propuestas. Las letras de identificación de los pacientes se relacionan con el cuadro (A). No se incluye explícitamente la recomendación de dejar de fumar, pero es evidente que es un aspecto fundamental del tratamiento**





**Figura 4. Ejemplo de comunicación después de la evaluación del riesgo de asma. Este método puede servir para entender mejor la justificación de un tratamiento antiasmático, facilitar la toma de decisiones compartida y aumentar el cumplimiento**



vez más importantes en el NHS del Reino Unido y suponen un gran obstáculo para la prestación de asistencia en los países en vías de desarrollo. Es probable que el número de broncodilatadores de acción prolongada y productos combinados que se vislumbren complique aún más esta situación.<sup>104-107</sup>

### La estrategia escalonada se centra en el tratamiento farmacológico

El énfasis en las "etapas" del tratamiento en las directrices provoca que el usuario escale el tratamiento farmacológico para los síntomas asmáticos. La estrategia reduccionista resultante pasa por alto otros datos y los considerables beneficios que se pueden obtener con intervenciones como la educación sanitaria, el adelgazamiento y el ejercicio, y los programas para dejar de fumar. En particular, el tratamiento escalonado no se adapta con facilidad a intervenciones que requieren una pericia interdisciplinaria en vez de una prescripción. Reconocemos que aspectos del tratamiento del asma, como las revisiones del cumplimiento por farmacéuticos o enfermeros especializados, el tratamiento de la respiración disfuncional por fisioterapeutas, la aportación de la psicología clínica y la evaluación de la disfunción de las cuerdas vocales mediante logopedia, se contemplan en las directrices, pero pensamos que no se resaltan o contextualizan de manera suficiente. En la Tabla 2 se resume el efecto de intervenciones terapéuticas en el control del asma y el riesgo de crisis. La consideración de las diversas perspectivas de los integrantes de un equipo interdisciplinario también brinda la oportunidad de valorar mejor las actitudes y las percepciones de los pacientes.<sup>108</sup> Esta información permite a los profesionales sanitarios poner en duda las suposiciones de un modelo escalonado, a saber, que la historia del paciente es coherente y precisa, que el paciente conoce con claridad el tratamiento previsto, que el tratamiento se sigue de la manera prevista y que todos los pacientes desean obtener el mejor nivel de salud posible. Recomendamos que los tratamientos costosos o los que puedan tener efectos adversos graves

se inicien únicamente después de una revisión por un equipo interdisciplinario.

## Evaluación del riesgo y el control

Hemos comentado la importancia del riesgo como consideración complementaria del control diario y de los efectos no equivalentes de las intervenciones disponibles en estas dimensiones. Por consiguiente, sería útil contar con una forma sencilla de evaluar el riesgo en un paciente con asma. Estudios piloto han señalado que se puede crear una puntuación sencilla de valoración del riesgo.<sup>109</sup> Las decenas de miles de veces que se ha realizado la prueba de la "triple A" del asma en el Reino Unido (*Avoiding Asthma Attacks*, evitación de las crisis asmáticas) son un reflejo de que los usuarios pueden adoptar estas puntuaciones,<sup>110</sup> y los resultados de esta prueba indican que podría producir un cambio de comportamiento favorable. Se está investigando sobre esta cuestión,<sup>111</sup> y es probable que se disponga de puntuaciones de valoración del riesgo (con y sin medición de biomarcadores) en un futuro próximo. La evaluación explícita del riesgo podría ser la pieza que falta para facilitar un tratamiento más eficaz, que también podría ser más barato si se reduce el tratamiento inadecuado.

Pensamos que las futuras directrices para el asma deben incluir evaluaciones explícitas del riesgo y del control en vez de examinar simplemente los factores relacionados con el riesgo de crisis. Tales evaluaciones podrían dotar de contenido a intervenciones apropiadas. En la Figura 3 se muestra un ejemplo de sistema de "coordenadas". En un esquema de este tipo, el riesgo y el control se evalúan de modo independiente. A continuación, las intervenciones para las dimensiones del riesgo y el control se aumentan o reducen a lo largo de los ejes correspondientes. En la Figura 3, el paciente A tiene un control deficiente pero pocos factores de riesgo. El uso de este método nuevo aumenta las probabilidades de conseguir el control pero no expone al paciente a un tratamiento innecesario con esteroides parenterales, como ocurriría con las directrices existentes. En el paciente B se aborda el riesgo de crisis grave, que de lo contrario se habría pasado por alto. El paciente C tiene un tratamiento adaptado a su factor de riesgo específico. Reconocemos que se debe comprobar la técnica de inhalación de todos los pacientes con todos los dispositivos que usen<sup>112</sup> y recomendamos que la responsabilidad de esta evaluación quede muy clara en las normas locales.

### Toma de decisiones compartida sobre el riesgo

El método propuesto tiene otra ventaja: al separar artificialmente los dominios del control y el riesgo, es más sencillo hablar de los cambios del tratamiento con los pacientes. Las personas asmáticas pueden decidir si el aumento del control diario justifica el posible incremento de la cantidad de medicación si no cabe esperar una reducción del riesgo. De manera análoga, al valorar explícitamente el riesgo, los pacientes asmáticos pueden tomar decisiones informadas sobre las modificaciones de los hábitos de vida y el aumento escalonado del tratamiento. Se pueden hacer explícitos su riesgo actual y el efecto de una intervención para facilitar el proceso de toma de decisiones compartida (véase el ejemplo de la Figura 4),<sup>113,114</sup> como sucede en otros campos de la

medicina.<sup>115</sup> Al proporcionar información como esta, se puede influir para hacer mejores elecciones en relación con la salud del paciente<sup>116</sup> y se puede mejorar la educación sanitaria. El debate participativo sobre el riesgo y el tratamiento de los síntomas para facilitar la toma de decisiones informada es concordante con la entrevista motivacional, un método que mejora el cumplimiento en el asma.<sup>117, 118</sup> La consideración explícita del riesgo también aumenta la aceptación del tratamiento "preventivo" por algunos grupos (p. ej., los adolescentes valoran el riesgo de no sentirse bien en caso de exámenes o competiciones deportivas).

## Conclusiones

Las crisis asmáticas tienen relevancia para las personas con asma, los profesionales sanitarios y los responsables de los presupuestos. Por tanto, es importante identificar a los pacientes con riesgo de crisis asmática. El énfasis de las directrices de tratamiento actuales en una estrategia escalonada universal basada en el control diario del asma es de limitada eficacia, puede exponer a los pacientes a un riesgo innecesario y no da la suficiente importancia a intervenciones no farmacológicas. En este artículo sostenemos que una separación más explícita del control y el riesgo del asma es concordante con los procesos fisiopatológicos y se traducirá en decisiones clínicas y tratamientos más adecuados para estos importantes dominios relacionados. Reconocemos que nuestro conocimiento de los factores que contribuyen al riesgo de crisis asmáticas dista mucho de ser completo y que nuestra recomendación de una modificación de las directrices terapéuticas es una propuesta que se encuentra en una fase incipiente. Sin embargo, estrategias parecidas han tenido éxito en otras enfermedades en la práctica general, como el control del riesgo de un futuro infarto de miocardio en vez de basarse simplemente en los síntomas de angina. Cuando se perfeccione tal estrategia, se podrá empezar a reducir la morbilidad del asma y de los tratamientos inadecuados, se aumentarán el compromiso y el cumplimiento del paciente, y se podrán obtener importantes ahorros económicos.

**Editor de evaluación** Björn Stållberg

**Agradecimientos** Los autores están muy agradecidos por los comentarios instructivos del profesor D. Price en los debates previos a la redacción de este artículo.

**Conflictos de intereses** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo. MT es Director Adjunto de PCRI, pero no intervino en la revisión editorial ni en la decisión de publicar este artículo.

**Contribuciones** DP, MT, SW y JDB contribuyeron a la concepción del artículo. El artículo fue redactado por JDB, KW y JF. Todos los autores contribuyeron a la evaluación crítica y la modificación del artículo.

**Financiación** Este artículo se escribió sin financiación específica.

## Bibliografía

1. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**(2):355-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
2. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;**376**(9743):803-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61087-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61087-2)
3. Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;**38**(3):567-74. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00170110>
4. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;**16**(3):432-6. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x>
5. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;**312**(7040):1195-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195>
6. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;**103**(3):98-106. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2009.090348>
7. Tsai CL, Lee WY, Hanania NA, Camargo CA, Jr. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**(5):1252-8 e1.
8. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(3):600-08, 8 e1-8 e6.
9. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**(3):218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
10. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**(5):926-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
11. Fitzgerald JM. Targeting lung attacks. *Thorax* 2011;**66**(5):365-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.156760>
12. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**(1):85-90. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.066407>
13. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma: United States, 1980-2004. *MMWR CDC Surveill Summ* 2007;**56**(SS08):18-54.
14. The NHS Information Centre. Inpatient statistics, 2010-11. 2012. Available from: <http://www.hesonline.nhs.uk/Ease/servlet/ContentServer?siteID=1937&categoryID=202>.
15. Price D, Haughney J, Sims E, et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J Asthma Allergy* 2011;**4**:37-47.
16. Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2003;**58**(10):835-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.10.835>
17. Turner S, Thomas M, von Ziegenweid J, Price D. Prescribing trends in asthma: a longitudinal observational study. *Arch Dis Child* 2009;**94**(1):16-22. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.140681>
18. Mori H, Tanaka H, Ohno Y, et al. Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma* 2009;**46**(2):142-6. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802492095>
19. Cumming RG, Mitchell P. Inhaled corticosteroids and cataract: prevalence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;**20**(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199920010-00007>
20. Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J* 2011;**20**(3):250-6. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00058>
21. Asthma UK. Fighting for Breath. London: Asthma UK, 2010.
22. Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(11):1224-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1669OC>
23. Weiser EB. The prevalence of anxiety disorders among adults with asthma: a meta-analytic review. *J Clin Psychol Med Settings* 2007;**14**(4):297-307. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-007-9087-2>
24. Greaves CJ, Eiser C, Seamark D, Halpin DM. Attack context: an important mediator of the relationship between psychological status and asthma outcomes. *Thorax* 2002;**57**(3):217-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.3.217>
25. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;**349**(15):1414-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022363>

26. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;**23**(1):14-20. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199701\)23:1<14::AID-PPUL2>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199701)23:1<14::AID-PPUL2>3.0.CO;2-P)
27. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200402-2300C>
28. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**(17):1194-200. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199810223391703>
29. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefer SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**(5):1040-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.053>
30. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;**108**(5):1228-34. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.5.1228>
31. Haahela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;**325**(6):388-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108083250603>
32. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;**30**(3):452-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00165106>
33. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;**32**(2):344-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00135907>
34. Rossi E, Scano G. Association of sputum parameters with clinical and functional measurements in asthma. *Thorax* 2000;**55**:235-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.3.235>
35. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1126OC>
36. Gonem S, Umar I, Burke D, et al. Airway impedance entropy and exacerbations in severe asthma. *Eur Respir J* 2012;**40**(5):1156-63. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00228611>
37. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**(3):718-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.022>
38. Harrison B, Stephenson P, Mohan G, Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J* 2005;**14**(6):303-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.08.004>
39. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**(3):493-9. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.109426>
40. Kamble S, Bharmal M. Incremental direct expenditure of treating asthma in the United States. *J Asthma* 2009;**46**(1):73-80. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802503107>
41. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:24. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-24>
42. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(1):59-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
43. 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**(4):902-07. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
44. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, Ward S, Macfarlane TV. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J* 2009;**18**(2):83-8. <http://dx.doi.org/10.3132/pcrj.2008.00045>
45. Sato R, Tomita K, Sano H, et al. The strategy for predicting future exacerbation of asthma using a combination of the Asthma Control Test and lung function test. *J Asthma* 2009;**46**(7):677-82. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900902972160>
46. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**(1):167-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.042>
47. Peters D, Chen C, Markson LE, Allen-Ramey FC, Vollmer WM. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest* 2006;**129**(4):918-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.918>
48. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;**353**(9150):364-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06128-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06128-5)
49. Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. *Allergy* 2007;**62**(6):611-19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01399.x>
50. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. Relationship of asthma control to asthma exacerbations using surrogate markers within a managed care database. *Am J Manag Care* 2010;**16**(5):327-33.
51. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;**132**(4):1151-61. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.05-3084>
52. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;**126**(6):1875-82. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1875>
53. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010;**65**(9):787-94. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.137414>
54. Wenzel S. Characteristics, definition and phenotypes of severe asthma. In: Chung KF, Bel E, Wenzel S, eds. ERS Monograph: Difficult-to-Treat Severe Asthma. 51: European Respiratory Society, 2011.
55. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
56. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;**367**(13):1198-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>
57. Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**(1):50-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1604OC>
58. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven C, Schechtman KB. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**(9):1095-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200208-877OC>
59. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J* 2010;**35**(3):515-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101009>
60. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**(8):836-44. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-033OC>
61. Blakey JD, Wardlaw AJ. What is severe asthma? *Clin Exp Allergy* 2012;**42**(5):617-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03962.x>
62. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;**66**(10):910-17. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.153643>
63. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA cohort. *Clin Exp Allergy* 2007;**37**(4):552-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>
64. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2006;**28**(6):1145-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00145105>
65. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;**328**(23):1665-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199306103282303>
66. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One* 2011;**6**(5):e18574. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018574>
67. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;**60**(10):814-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.037283>



68. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, *et al.* Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy* 2009;**64**(5):784-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x>
69. Williams LK, Peterson EL, Wells K, *et al.* Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**(6):1185-91 e2.
70. Watson JP, Cowen P, Lewis RA. The relationship between asthma admission rates, routes of admission, and socioeconomic deprivation. *Eur Respir J* 1996;**9**(10):2087-93. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09102087>
71. Bacon SL, Bouchard A, Loucks EB, Lavoie KL. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respir Res* 2009;**10**:125. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-10-125>
72. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, *et al.* Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;**26**(5):812-18. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00037905>
73. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, *et al.* Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**(6):723-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02251.x>
74. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;**55**(5):501-04. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x>
75. Haselkorn T, Fish JE, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009;**103**(2):274-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.010>
76. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, *et al.* Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(3):584-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.053>
77. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;**372**(9643):1107-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61452-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61452-X)
78. Postma D, Anzueto A, Calverley P, *et al.* A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011;**20**(2):205-09. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00041>
79. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, *et al.* Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
80. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, *et al.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**(6):662-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
81. Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**(1):62-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03410.x>
82. Gonem S, Raj V, Wardlaw AJ, Pavord ID, Green R, Siddiqui S. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exp Allergy* 2011;**42**(12):1664-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04008.x>
83. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, *et al.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(4):315-23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
84. Green RH, Brightling CE, McKenna S, *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**(9347):1715-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
85. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;**56**(2):267-83. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
86. Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest* 1989;**95**(6):1298-303.
87. Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, *et al.* Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995;**50**(3):254-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.3.254>
88. Nazarian D, Smyth JM, Sliwinski MJ. A naturalistic study of ambulatory asthma severity and reported avoidant coping styles. *Chronic Illn* 2006;**2**(1):51-8.
89. Cooke L, Myers L, Derakshan N. Lung function, adherence and denial in asthma patients who exhibit a repressive coping style. *Psychol Health Med* 2003;**8**(1):35-44. <http://dx.doi.org/10.1080/1354850021000059241>
90. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;**63**(Suppl 4):iv1-121. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.097741>
91. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1):CD002885.
92. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;**337**(20):1405-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711133372001>
93. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, *et al.* Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;**67**(3):215-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200665>
94. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, *et al.* Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(2):116-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0354OC>
95. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;**380**(9842):651-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
96. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**(11):1062-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-0850C>
97. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**(10):973-84. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
98. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, *et al.* Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**(10):985-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
99. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;**130**(4):1082-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1082>
100. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;**362**(13):1169-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1002074>
101. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium: the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;**363**(12):1097-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1008502>
102. O'Neill S, Sweeney J, Neill CO, *et al.* The cost of refractory asthma in the UK: a preliminary analysis. *Thorax* 2012;**67**(Suppl 2):A32. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.070>
103. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;**326**(7399):1115. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7399.1115>
104. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med* 2011;**11**:28. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-28>
105. Sugihara N, Kanada S, Haida M, *et al.* 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med* 2010;**104**(11):1629-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.011>
106. Feldman G, Walker RR, Brooks J, Mehta R, Crater G. 28-Day safety and tolerability of umecidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;**25**(6):465-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2012.08.007>
107. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, *et al.* The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;**142**(1):119-27. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2231>

108. Walsh S, Hagan T, Gamsu D. Rescuer and rescued: applying a cognitive analytic perspective to explore the 'mis-management' of asthma. *Br J Med Psychol* 2000;**73**(Pt 2):151-68. <http://dx.doi.org/10.1348/000711200160390>
109. Blakey JD, Obediat M, Pogson Z, Sayers I, Hall IP. A simple asthma severity score predicts exacerbations. American Thoracic Society; Denver, Colorado, 2011. p. A2248.
110. AsthmaUK. The Triple A test 2012. Available from: <http://www.asthma.org.uk/get-involved/our-campaigns/the-triple-a-avoid-asthma-attacks-campaign/>.
111. Blakey J, Woulough K, Walker S, et al. The asthma UK risk assessment project (AURA) phase two: systematic review of risk factors for asthma exacerbation. York: NIHR, 2012. Available from: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42012002338](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002338)
112. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;**19**(2):246-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00218402>
113. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science* 2011;**333**(6048):1393-400. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1191181>
114. Horne R, Price D, Cleland J, et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med* 2007;**7**:8. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-7-8>
115. Krones T, Keller H, Sadowski E. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;**6**(3):218-27. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.854>
116. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;**336**:598. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39503.582396.25>
117. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;**105**(9):1308-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.019>
118. Schmaling KB, Blume A, Afari N. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing to change attitudes about adherence to medications for asthma. *J Clin Psychol Med Settings* 2001;**8**(3):167-72. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011365519345>

Disponible en Internet en <http://www.thepcrj.org>