



Asma intermitente y leve

Autores

Luis Manuel Entrenas Costa, Marta Entrenas Castillo, Cristina Villalba Moral

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

Correspondencia

Luis Manuel Entrenas Costa

Avda. de las Ollerías 1, portal 10, 4.º 2.ª. 14001 Córdoba, España

E-mail: luis.m.entrenas@gmail.com

Resumen

Las guías del asma indican claramente el tratamiento a seguir en cada escalón de gravedad y proporcionan las herramientas necesarias para medir el control que ayude a variar la medicación según la evolución de la enfermedad. Sin embargo, y pese a la difusión que han logrado, una gran mayoría de pacientes no alcanza la situación de control y el cumplimiento terapéutico no es el adecuado.

El mal control se relaciona, entre otros elementos, con la gravedad y la complejidad del tratamiento utilizado, siendo diversas sus causas y atribuibles tanto a médicos como a pacientes.

En los escalones superiores de gravedad es evidente que hay un alto porcentaje de pacientes no controlados. Con la introducción de los anticuerpos monoclonales se ha suscitado un gran interés en este grupo de pacientes.

Sin embargo, el mayor número de pacientes se sitúa en los escalones más bajos, donde tampoco son ajenos a la pérdida de control de la enfermedad ni se ven libres de padecer exacerbaciones. Entre ellos se incluyen los pacientes con síntomas intermitentes, en los que se debe tomar la decisión de cuándo iniciar el tratamiento.

El objetivo del presente trabajo es revisar el estado actual del tratamiento en los escalones iniciales de gravedad del asma, en cuyo manejo también hay novedades.

Introducción

El asma es “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”. Esta definición, que figura en la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), contiene dos elementos clave a la hora de plantear el tratamiento: el concepto de *inflamación crónica* y la *variabilidad*. Esta última indica que el tratamiento debería adaptarse en todo momento a la intensidad de los fenómenos inflamatorios para conseguir el control. Por ello, la mayoría de las guías hablan de *tratamiento escalonado*¹, como una forma de visualizar la variación de dosis y de número de fármacos necesarios para controlar la distinta gravedad del proceso a lo largo de

la historia natural de la enfermedad. En una situación de práctica clínica ideal, esta variación debería ser continua y ello permitiría alcanzar el control en una gran mayoría de los pacientes en dos dominios: actual y futuro. Para ello, inicialmente el paciente debe ser colocado en el escalón terapéutico adecuado a su nivel de gravedad y subir o bajar en función del control.

Pese a los avances de los últimos años y la difusión que han alcanzado las guías como GEMA¹ o GINA², el control sigue siendo malo, el cumplimiento no es el adecuado y no es de extrañar que recientemente se hayan publicado revisiones que apunten hacia un cambio necesario en el manejo global del asma.

Actualmente, los anticuerpos monoclonales, indicados en los pacientes con asma grave, suscitan un gran interés por la novedad terapéutica que aportan. En el extremo opuesto, el asma intermitente y leve no es ajena a novedades, siendo este el objeto de la presente revisión.

Escalón 1: asma intermitente

Según la GEMA¹, este es el único escalón que no tiene indicación de medicación controladora, solo agonistas beta-2 de acción rápida como medicación de rescate. El paciente debe cumplir el tener “síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de dos veces a la semana y de corta duración), sin síntomas nocturnos, y tener el asma bien controlada. El paciente se encuentra asintomático entre los episodios y mantiene una función pulmonar normal, sin exacerbaciones en el año previo y sin presentar factores de riesgo para sufrirlas”¹.

Los criterios para subir de escalón son¹ la necesidad de medicación de rescate más de dos veces a la semana, haber tenido una exacerbación en el año anterior o tener un FEV₁ menor del 80% del teórico.

Para mantenerse en este escalón se asumen varias premisas, que podríamos resumir en las siguientes:

1. No hay inflamación, por lo que no se prescribe tratamiento de mantenimiento.
2. El paciente se mantiene controlado, pero debe percibir síntomas sutiles e interpretarlos como un agravamiento para iniciar un tratamiento antiinflamatorio (habitualmente, glucocorticoide inhalado).
3. Debe medirse con regularidad la función pulmonar para asegurarse de que el FEV₁ se mantenga en valores dentro de la normalidad.

A continuación, analizaremos cada uno de estos tres puntos.

INFLAMACIÓN

Aceptando que la definición de *asma* dice que se trata de un trastorno inflamatorio crónico, extraña mucho la recomendación en este escalón, ya que la existencia de inflamación en el asma intermitente ha sido demostrada desde hace bastante tiempo, aunque se basa en la percepción de que el paciente con escasos síntomas (menos de uno a tres días por semana) tiene un riesgo bajo⁸. GEMA¹ mantiene esta recomendación, al igual que GINA², aunque esta sitúa como “otras opciones” en este escalón la posibilidad de glucocorticoides inhalados a dosis bajas. Los motivos para ello cuentan con abundante respaldo bibliográfico, incluyendo el descenso de la mortalidad por asma y la reducción de ingresos hospitalarios asociados al uso de glucocorticoides inhalados continuos. El estudio START fue diseñado para comprobar los beneficios a tres años de la introducción precoz de glucocorticoides inhalados en pacientes con asma leve de comienzo reciente. En él, casi la mitad de los pacientes podrían clasificarse como de asma intermitente. Los resultados indicaron que el tratamiento precoz y a largo plazo con glucocorticoides inhalados a dosis bajas hacía descender el riesgo de exacerbaciones y mejoraba el control de la enfermedad, aunque no influía en la pérdida de función pulmonar a largo plazo (tampoco pudo demostrarse cuando se publicó la extensión del estudio a cinco años). Un análisis *post-hoc* de este trabajo sugiere que en los pacientes menos sintomáticos, que no llegan a cumplir el criterio de precisar tratamiento de mantenimiento en el sentido

que indican las guías (menos de uno a tres días por semana), la introducción de los glucocorticoides inhalados contribuye a un descenso de las agudizaciones y mejora el control de los síntomas, por lo que los autores sugieren que se debería extender la indicación de tratamiento continuo a estos pacientes a fin de hacer descender el riesgo futuro y reducir los síntomas. Sin embargo, existen opiniones encontradas en este punto. Se argumenta que este tipo de estudios *post-hoc* sirve para generar hipótesis, que deben ser comprobadas en nuevos ensayos. Pero en este caso, aunque se confirmaran los hallazgos del estudio *post-hoc*, sería difícil que el peso de la evidencia hiciera cambiar la recomendación de las guías, dado que la relevancia clínica podría ser cuestionable y que, en todo caso, las guías deben recomendar el cambio de actitud a partir de un análisis costo-beneficio del que aún no se dispone¹⁵. Ambas posturas, no obstante, coinciden en que por el momento debería ofertarse a los pacientes una alternativa a la actual medicación de rescate (agonista beta-2 de acción rápida) con una combinación de glucocorticoide inhalado y agonista beta-2 de acción rápida y educación para reconocer el cambio de síntomas y el inicio precoz de la exacerbación. Por ello, GINA² sigue recomendando el tratamiento con agonistas beta-2 de acción rápida de manera exclusiva solo en pacientes con síntomas menos de dos veces al mes, sin despertares por asma, sin factores de riesgo para crisis y sin antecedentes de exacerbación grave en el año anterior. En caso contrario, se debe recomendar tratamiento con glucocorticoide inhalado a dosis bajas que, aunque no controlará totalmente los síntomas, sí hará descender las exacerbaciones¹⁴. Aún son necesarios ensayos clínicos específicamente diseñados para este grupo de pacientes a fin de dar respuesta con evidencia A, así como un cuidadoso estudio económico.

Dado el buen número de pacientes situados en este escalón que no cumplen criterios de control, hay trabajos recientes que podrían motivar un cambio en estas recomendaciones en el futuro. En este escalón se ha propuesto el uso de glucocorticoides inhalados a demanda, guiados por síntomas, consiguiéndose resultados similares a cuando se encuentran pautados de manera fija. Pero la constatación de que solo mejoran los datos de inflamación, pero no los cuestionarios de control de síntomas, ha movido a probar la combinación de glucocorticoide inhalado y agonista beta-2 de acción prolongada, con resultados iniciales prometedores, aunque, como indican los propios autores, pendientes de ser validados en estudios amplios en vida real. Cuando se publiquen los resultados definitivos del programa SYGMA posiblemente tengamos una respuesta adecuada a este problema.

CONTROL

Un nivel bajo de gravedad, que es el correspondiente a los pacientes que se sitúan en este escalón terapéutico, no es sinónimo de buen control¹⁷. En general, y pese a la difusión que han alcanzado en los últimos años las guías de tratamiento, desde la publicación del estudio AIRE sabemos que el control de la enfermedad no es bueno. Esta circunstancia se ha mantenido a lo largo de los años⁴ y es común en las series nacionales. Así, en el estudio MAGIC, que incluyó a más de 1.300 pacientes, solo

el 13,6% mostraban criterios de control en los términos que indican las guías, circunstancia que compartían los pacientes que estaban con tratamiento de escalón 1 de GINA (con solo un 19,5% controlados). Otro problema es que los pacientes, o su médico, no perciban la situación de mal control. Si esto parece obvio en escalones altos, al tratarse de pacientes más sintomáticos, puede ser muy difícil en el escalón inicial, como lo describen Vennera et al. en una serie de 343 pacientes en los que solo cumplían criterios de control GEMA el 10,2% y tanto médicos como pacientes sobreestimaron el control (59,3% y 75,8% con asma controlada según la opinión del médico y del paciente, respectivamente). Aunque parezca obvio hay que medir de manera objetiva el control, y los datos indican que solo se estima. Martínez-Moragón et al. publicaron los resultados de una encuesta realizada a 324 especialistas de neumología y alergia, en la que una inmensa mayoría tenían acceso a los cuestionarios estandarizados de control (91%) y a espirometría en el momento de la consulta (86,4%), pero medían el control con la entrevista clásica (96,9%), la espirometría (75%) y cuestionarios clínicos (68,8%).

MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN

El FEV₁ es una herramienta útil para valorar el control, tanto en el dominio actual, como el riesgo de exacerbaciones, especialmente cuando es inferior al 60% de su valor teórico. En el trabajo ya referido de Martínez-Moragón et al.²⁵ se demuestra una alta disponibilidad en el momento de la consulta (86,4%) entre neumólogos y alergólogos, aunque solo se emplee en el 75% de los casos. En atención primaria, la disponibilidad y la calidad presentan una amplia variabilidad entre comunidades, con notables diferencias en los criterios de calidad y considerables áreas de mejora.

Escalón 2: asma persistente leve

Antes de pensar en un cambio de escalón, debe considerarse que la adhesión al tratamiento sea buena, el manejo del dispositivo inhalatorio adecuado y el diagnóstico correcto^{1,2}. Existe abundante evidencia clínica sobre la mala adhesión al tratamiento y la mala técnica inhalatoria como responsables del mal control del asma, y sobre qué intervenciones que intentan corregir estos aspectos son capaces de mejorar el control.

Un aspecto importante es considerar si el diagnóstico es correcto, especialmente si la respuesta al tratamiento es mala, aunque el paciente muestre buena adhesión y técnica inhalatoria, ya que en los escalones bajos, que son los que suelen controlarse en atención primaria, puede haber hasta un tercio de los pacientes con diagnóstico de asma sin que realmente la tengan.

Cuando no tienen prescrito tratamiento de mantenimiento, estos pacientes presentan síntomas diurnos más de dos veces por semana y nocturnos más de dos veces al mes; precisan medicación de rescate más de dos veces a la semana, pero no todos los días; tienen algo limitada su actividad diaria; mantienen una función pulmonar normal y tienen una o ninguna agudización al año¹. El problema suele ser que la levedad de los síntomas no

los lleva a consultar, por lo que el asma leve suele estar infra-diagnosticada e infratratada, y por tanto los pacientes están mal controlados.

El asma leve no ha despertado gran interés en la literatura, aunque la mayoría de los pacientes pueden clasificarse en este escalón y más de un 40% tienen síntomas nocturnos y más de un tercio precisan medicación de rescate, lo que supone una carga importante, por lo que se necesita una optimización de su tratamiento y un programa dirigido a mejorar la adhesión.

En este escalón, la GEMA¹ indica tratamiento de mantenimiento y a demanda. Analizaremos las diferentes posibilidades.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE ELECCIÓN

Los glucocorticoides inhalados a dosis bajas son la medicación más potente y efectiva para este escalón de gravedad^{1,2}. Han demostrado en múltiples ensayos que reducen los síntomas de asma, mejoran el control, la calidad de vida y la función pulmonar, disminuyen la hiperreactividad, controlan la inflamación y reducen la frecuencia y la gravedad de las crisis¹². Además, su uso regular a largo plazo disminuye la mortalidad¹⁰.

La dosis recomendada es baja. Las guías indican entre 200 y 400 microgramos de budesonida al día¹ o dosis equivalentes de otro glucocorticoide (Tabla 1). Por ejemplo, hay estudios que establecen el mayor beneficio clínico para propionato de fluticasona en 200 microgramos diarios.

Tabla 1¹

Glucorticoide	Dosis baja (µg/día)
Beclometasona propionato	200 - 500
Beclometasona extrafina	100 - 200
Budesonida	200 - 400
Ciclesonida	80 - 160
Fluticasona furoato	-
Fluticasona propionato	100 - 250
Mometasona furoato	100 - 200

DOSIS BAJAS DE GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

En contra de las recomendaciones de las guías^{1,2}, una posibilidad que ha generado polémica en este escalón es utilizar los glucocorticoides inhalados de forma intermitente, solo en los periodos de síntomas, lo que siempre podría ser más atractivo para los pacientes, ya que minimizaría la posibilidad de efectos secundarios y, en cierto modo, tranquilizaría al paciente, porque este suele asimilar los efectos de los glucocorticoides sistémicos con los de los inhalados. Esta forma de administración asumiría el concepto erróneo de ausencia de enfermedad en ausencia de síntomas. Entre las evidencias publicadas hay opiniones claramente

en contra y otras más favorables, coincidiendo ambas en que aún son necesarios estudios amplios para adoptar una postura definitiva, si bien el tratamiento diario muestra superioridad a la hora de mantener el control, reducir la inflamación, mejorar la función pulmonar y disminuir la necesidad de medicación de rescate, por lo que debe considerarse seriamente el balance riesgo/beneficio de cada opción³².

En niños sí hay un estudio que compara ambas opciones, encontrando que el tratamiento diario es más coste-efectivo, ya que muestra una mayor ganancia en años de vida ajustados por calidad (QALYs) con unos costes totales menores.

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

La GEMA¹ solo contempla en este punto el tratamiento con antagonistas de los receptores de los leucotrienos, aunque en España las fichas técnicas de montelukast o zafirlukast no consideran la indicación de monoterapia en el tratamiento, sino solo “añadido a”. Las guías los indican como particularmente útiles en pacientes que tienen rinitis alérgica concomitante o bien efectos secundarios importantes con los glucocorticoides inhalados. Como monoterapia, los glucocorticoides inhalados muestran una eficacia superior a los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, especialmente en pacientes con obstrucción moderada, lo que sustenta la preferencia de las guías, si bien dos ensayos clínicos en condiciones de práctica clínica real mostraron eficacia similar a los glucocorticoides inhalados.

En este apartado, la GINA² también recoge dosis bajas de teofilinas que, junto a las cromonas (nedocromil sódico y cromoglicato sódico), tienen menos eficacia que los glucocorticoides inhalados o los antagonistas de los receptores de los leucotrienos como medicación controladora³².

TRATAMIENTO DE RESCATE

Lo indicado es un agonista beta-2 de acción rápida inhalado, a demanda, para el alivio de los síntomas. En caso de intolerancia, las guías recomiendan el uso de un anticolinérgico inhalado de corta duración (ipratropio), aunque en la ficha técnica de este no figure esta indicación para el asma.

En este apartado, se aprecia en la literatura una tendencia a utilizar terapia SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy), que en el momento actual sólo tiene indicación en las guías para escalones superiores^{1,2}. El argumento fundamental para ello es la baja tasa de adhesión terapéutica en asma y los datos de mal control mantenido de la enfermedad, por lo que se propone el uso de esta modalidad de tratamiento, o bien solo el uso de la combinación cuando sea necesario, para dar la dosis adecuada de glucocorticoide inhalado en función del uso del rescate. Solo funciona si el agonista beta-2 de acción prolongada es de inicio rápido, por lo que puede ser utilizado como rescate, suponiendo una novedad terapéutica tanto en el escalón 1 como en el 2. El reto es incrementar —o en este caso

instaurar— la medicación de control a tiempo a fin de impedir el empeoramiento, pero el problema suele ser la incapacidad del paciente para detectar cambios clínicos sutiles que le sugieran esta modificación de la medicación de control, o bien que los detecte demasiado tarde y pueda acabar en una crisis asmática.

En una terapia convencional, el paciente debe ser capaz de reconocer el empeoramiento, utilizar el agonista beta-2 de acción rápida como rescate e identificar este aumento de uso (“más de dos veces a la semana”, como indica la GEMA¹) con la necesidad de aumentar la medicación controladora. Este intervalo, en el que la modificación de la medicación controladora es eficaz para evitar la exacerbación, puede comenzar hasta diez días antes. Sin embargo, en vida real el problema suele ser que el aumento de dosis de la medicación controladora no se realiza de modo precoz⁵². En este sentido, Patel et al. demostraron que incluso dos semanas antes de que se produzca el ingreso hospitalario los pacientes incrementan de manera significativa el número de inhalaciones de su medicación de rescate, sin que exista un aumento paralelo de la dosis de mantenimiento. Este incremento en el número de dosis de rescate ocurre incluso antes de superar el umbral de síntomas perceptibles necesarios para que el paciente decida ir a la consulta. Si estos pacientes hicieran el rescate conforme indica la terapia MART (Maintenance And Reliever Therapy), con agonista beta-2 de acción prolongada más glucocorticoide inhalado, estarían a su vez incrementando la dosis de medicación de mantenimiento y, con ello, evitando la exacerbación. Al incrementar la dosis de glucocorticoide inhalado se cumple lo indicado en las guías y se realiza un cambio terapéutico temprano en la medicación de mantenimiento, con lo que se evita la exacerbación, tal y como lo documentan numerosos trabajos publicados desde su introducción⁶¹.

INMUNOTERAPIA

Tanto GEMA¹ como GINA² consideran la posibilidad de este tratamiento en el escalón 2. La subcutánea es eficaz en escalones bajos o medios con una sensibilización claramente demostrada por IgE a aeroalérgenos que tengan relevancia clínica, siempre y cuando se utilicen extractos bien caracterizados y se eviten mezclas complejas¹.

La búsqueda de una vía más segura ha desembocado en el desarrollo de tratamientos por vía sublingual que se han mostrado seguros y bien tolerados y en que no se han descrito reacciones mortales. Recientemente, un extracto alérgico de ácaros del polvo doméstico ha demostrado que, cuando se añade a la medicación de mantenimiento, disminuye el número de exacerbaciones moderadas o graves comparado con placebo.

Bibliografía

1. Comité ejecutivo de GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma GEMA 4.3. Disponible en www.gemasma.com. (Con acceso el 04/05/2018).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Disponible en: www.ginasthma.org. (Con acceso el 22/04/2018).
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–44.
4. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev*. 2009;18:105–12.
5. Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez-Llano L, et al. Differences in Adherence and Non-Adherence Behaviour Patterns to Inhaler Devices Between COPD and Asthma Patients. *COPD*. 2016;13:547–54.
6. Pavord ID, Beasley R, Agustí A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391:350–400.
7. Álvarez Gutiérrez FJ. Anticuerpos monoclonales en el asma. Posibilidad de tratamiento “a la carta”. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2:74–82.
8. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen J. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015;46:622–39.
9. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:403–9.
10. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332–6.
11. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long-term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002;57:880–4.
12. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al.; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361:1071–6.
13. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al.; START Investigators Group. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1167–74.
14. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017;389:157–66.
15. Papi A, Fabbri LM. Management of patients with early mild asthma and infrequent symptoms. *Lancet*. 2017;389:129–30.
16. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356:2040–52.
17. Ko FD, Hui DS. Many patients labelled as having mild asthma do not have well-controlled asthma. *Respirology*. 2018;23:348–9.
18. Camargos P, Affonso A, Calazans G, Ramalho L, Ribeiro ML, Jentzsch N, et al. On-demand intermittent beclomethasone is effective for mild asthma in Brazil. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:7.
19. Du W, Zhou L, Ni Y, Yu Y, Wu F, Shi G. Inhaled corticosteroids improve lung function, airway hyper-responsiveness and airway inflammation but not symptom control in patients with mild intermittent asthma: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017;14:1594–608.
20. Wang G, Zhang X, Zhang HP, Wang L, Kang Y, Barnes PJ, et al. Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2017;18:203.
21. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, Bateman E, Barnes PJ, Keen C, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given ‘as needed’ in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017;18:12.
22. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802–7.
23. Olaguíbel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50.
24. Vennera MC, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J. Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:384–91.
25. Martínez-Moragón E, Entrenas LM, Plaza V, Quirce S. Actitudes y barreras en el asma inicialmente no controlada en España. *Estudio Abanico*. *Rev Clin Esp*. 2017;217:60–2.

26. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007;44:867–72.
27. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004;126:1875–82.
28. López-Campos JL, Soriano JB, Calle M. Cambios interregionales en la realización e interpretación de las espirometrías en España: estudio 3E. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:475–83.
29. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:405–17.
30. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al.; Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:566–77.
31. Montnémy P, Hansson L, Lanke J, Lindholm LH, Nyberg P, Löfdahl CG, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract*. 2002;19:365–8.
32. Bel EH. Clinical Practice. Mild asthma. *N Engl J Med*. 2013;369:549–57.
33. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al.; Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1360–7.
34. Kauppi P, Peura S, Salimäki J, Järvenpää S, Linna M, Haahtela T. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001–2010. *Asia Pac Allergy*. 2015;5:32–9.
35. Ding B, Small M. Disease Burden of Mild Asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv Ther*. 2017;34:1109–27.
36. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:531–8.
37. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax*. 2004;59:16–20.
38. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest*. 1998;113:587–92.
39. Ducharme FM. Continuous versus intermittent inhaled corticosteroids for mild persistent asthma in children: not too much, not too little. *Thorax*. 2012;67:102–5.
40. Rodrigo GJ. Daily versus intermittent inhaled corticosteroid treatment for mild persistent asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:186–91.
41. King V, Nettleton W. Intermittent Inhaled Corticosteroid Therapy for Mild Persistent Asthma in Children and Adults. *Am Fam Physician*. 2016;94:21–2.
42. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:1519–28.
43. Rodríguez-Martínez CE, Nino G, Castro-Rodríguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:735–46.
44. Montelukast Combix 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75786/75786_ft.pdf. (Con acceso el 22/04/2018).
45. Accolate 20 mg comprimidos recubiertos. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62443/FichaTecnica_62443.html.pdf. (Con acceso el 22/04/2018).
46. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD002314.
47. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011;364:1695–707.
48. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med*. 1996;335:841–7.
49. Atrovent 20 microgramos solución para inhalación en envase a presión. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54674/54674_ft.pdf. (Con acceso el 22/04/2018).
50. Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez-Llano L, et al. Differences in Adherence and Non-Adherence Behaviour Patterns to Inhaler Devices Between COPD and Asthma Patients. *COPD*. 2016;13:547–54.
51. Johnson KM, FitzGerald JM, Tavakoli H, Chen W, Sadatsafavi M. Stability of Asthma Symptom Control in a Longitudinal Study of Mild-Moderate Asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1663–70.

52. Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13.
53. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:594–9.
54. Patel M, Pilcher J, Hancox RJ, Sheahan D, Pritchard A, Braithwaite I, et al.; SMART Study Group. The use of β 2-agonist therapy before hospital attendance for severe asthma exacerbations: a post-hoc analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:14099.
55. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. *J Asthma.* 2005;42:715–24.
56. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1403–18.
57. Devillier P, Fadel R, De Beaumont O. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial. *Allergy.* 2016;71:249–57.
58. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suárez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013;309:1278–88.
59. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1715–25.