

# Implicación del paciente y formas de tratamiento en el asma estable

CARLOS VILLASANTE FERNÁNDEZ-MONTES

Servicio de Neumología, H.U. La Paz. Madrid

e-mail: cvillasa@separ.es

## RESUMEN

La implicación de los pacientes en el manejo de una enfermedad crónica tan variable como el asma es fundamental para mejorar el control, objetivo fundamental del tratamiento. En términos generales los enfermos tienen mucho interés por obtener y buscar información sobre su enfermedad pero prefieren que sea el médico el que les indique las modificaciones del tratamiento que deben efectuar para mantener bien controlada su enfermedad. A la vista de los buenos resultados de su aplicación, las guías y recomendaciones sobre el manejo del asma proponen la utilización de estrategias educativas que incluyan planes de acción por escrito en los que se indique al paciente las modificaciones del tratamiento que deben aplicar en distintas situaciones clínicas y cuando deben solicitar atención sanitaria. En general los enfermos son capaces de reconocer los síntomas que indican deterioro de su proceso y están dispuestos a introducir los cambios del tratamiento de fondo siempre que noten un alivio rápido de los síntomas.

Una buena relación médico-paciente facilita la elección de la estrategia de tratamiento más adecuada en cada caso.

**PALABRAS CLAVE:** asma, automanejo, educación.

## Introducción

El asma se considera hoy en día como una enfermedad inflamatoria crónica con una característica peculiar que es su gran variabilidad. En el asma es variable la edad de inicio, la forma de presentación, el nivel de gravedad, la evolución, la respuesta al tratamiento, el grado de inflamación y el grado de implicación de los pacientes en el manejo de su proceso. El tratamiento del asma persigue controlar los síntomas, permitir al enfermo mantener una actividad física normal, incluido el ejercicio, mantener una buena función pulmonar, prevenir las agudizaciones, evitar efectos adversos inducidos por la medicación y prevenir la mortalidad por asma<sup>1</sup>. Con-

seguir estos objetivos es una tarea compleja que debe abarcar varios aspectos desde la educación e implicación de los enfermos, el seguimiento regular de los mismos por parte de los profesionales sanitarios, la identificación y, si es posible, evitación de factores de riesgo, el tratamiento farmacológico en fase estable y el manejo ambulatorio u hospitalario de las agudizaciones.

## Educación del paciente asmático

Se entiende por educación la enseñanza de los conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan cooperar en el tratamiento y controlar su enfermedad<sup>2</sup>. Con la educación el

**TABLA 1.** Programa de formación en asma. Objetivos para el paciente.

- **Aumentar sus conocimientos sobre la enfermedad**
  - Conocer que es una enfermedad crónica
  - Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación
  - Reconocer los síntomas
  - Identificar desencadenantes
  
- **Adquirir habilidades**
  - Uso correcto de inhaladores
  - Evitar desencadenantes
  - Monitorización de síntomas
  - Monitorización de función pulmonar
  
- **Modificar su comportamiento**
  - Aplicar cambios en el tratamiento
  - Prevenir agudizaciones
  - Solicitar asistencia en los distintos niveles

enfermo debe adquirir información y habilidades de autocuidado que le permitan cumplimentar y modificar el tratamiento para conseguir el mayor grado posible de control de su enfermedad.

Un programa de educación debe permitir al paciente: 1) aumentar sus conocimientos sobre la enfermedad; 2) adquirir habilidades y 3) hacer que modifique su comportamiento para aplicar los cambios en la práctica. (Tabla 1).

Para conseguirlo los programas deben incluir un plan de acción por escrito, enseñanzas de automonitorización y un plan de revisiones periódicas. Con estos requisitos los programas educativos consiguen reducir la morbilidad por asma (Evidencia A)<sup>1,2</sup>. Esta eficacia se pierde si se reduce la intensidad de la educación, limitándola a una simple transmisión de información. La educación debe iniciarse en el momento del diagnóstico y debe ser un proceso continuo que ha de mantenerse durante el seguimiento del enfermo.

Los planes de acción por escrito son una herramienta importante en los programas educativos. Deben indicar cual es el tratamiento regular del paciente, cuando se debe modificar este tratamiento, basándose en los síntomas con o sin monitorización del PEF, cómo se deben aplicar estas modificaciones y durante cuanto tiempo, cuándo debe solicitar

asistencia y qué debe hacer en caso de una urgencia por agudización.

La aportación española en este campo es importante. En 1995 se publicó el trabajo de J.M. Ignacio<sup>3</sup> en el que se comparan durante 6 meses un grupo de 35 asmáticos controlados en su domicilio con Peak Flow (PEF), además de un programa educativo y un plan de automanejo con un grupo control de otros 35 pacientes que se controlaban con los síntomas y los datos espirométricos según indicación médica. Los enfermos en el programa educativo con PEF obtuvieron mejoría en todos los parámetros de morbilidad, mejoraron la función pulmonar y precisaron menos medicación de rescate que los controles. Posteriormente López-Viña et al.<sup>4</sup> comprobaron que un programa de educación que incluye registro de PEF consigue mejorar la adherencia de los asmáticos al tratamiento, al menos en el grupo de pacientes con asma moderada.

## Información y toma de decisiones

A la hora de aplicar un programa de educación cabe preguntarse si los enfermos asmáticos desean recibir información sobre su enfermedad y, más importante, si están dispuestos a tomar decisiones sobre los cambios de tratamiento que se deben aplicar en una situación determinada. Para contestar a estas preguntas se han desarrollado cuestionarios que exploran la necesidad de buscar información y de tomar decisiones que experimentan estos enfermos.

Gibson et al. propusieron hace más de 10 años el Asthma Autonomy Questionnaire<sup>5</sup>, que fue posteriormente adaptado al español y aplicado a 95 pacientes en nuestro medio<sup>6</sup>. Este cuestionario consta de dos subescalas: preferencias en la búsqueda de información y preferencias en la toma de decisiones. Los resultados indican que el deseo de información por parte de los pacientes es muy elevado pero prefieren que sea el médico, y no ellos mismos, los que asuman las decisiones en cualquiera de las tres situaciones o escenarios que se plantean (asma estable, exacerbación leve y exacerbación grave). Este comportamiento no se vio afectado por variables como el nivel cultural, la participación previa en programas educativos o el número de agudizaciones en el año previo.

Dado que posteriormente se detectaron problemas de consistencia interna y de validez de contenido que podrían limitar la generalización de los resultados obtenidos con esta

herramienta<sup>7</sup>, se ha desarrollado el cuestionario Información y Decisiones en el Asma (IDEA)<sup>8</sup> que explora el deseo de información, la búsqueda activa de la misma y la capacidad para tomar decisiones respecto a la enfermedad y su tratamiento. La aplicación del cuestionario IDEA ha mostrado unos resultados consistentes con los anteriores: los enfermos quieren recibir información y la buscan activamente pero prefieren que las decisiones las tome el médico, sobre todo en situaciones de asma grave<sup>9</sup>.

De estos estudios parece deducirse que la mejoría que se obtiene en la morbilidad del asma con los programas educativos no proviene directamente de un cambio en la actitud de los enfermos a la hora de tomar decisiones sino que podría obedecer a una concienciación del enfermo sobre el carácter crónico de su enfermedad y el mayor beneficio terapéutico por mejor cumplimentación y/o por mejor utilización de los dispositivos de inhalación.

## Esquemas de tratamiento

La novedad más importante de la última edición de Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>1</sup> es que establece el tratamiento del asma en función del control de la enfermedad en lugar del nivel de gravedad. Para ello es fundamental establecer el nivel de control y clasificar al enfermo de acuerdo con dicho nivel. Se propone un tratamiento escalonado en el que se suben escalones hasta conseguir el control y se bajan escalones cuando el enfermo está bien controlado durante tres meses, con el objetivo de establecer la dosis más baja que permite mantener el control. La primera opción de tratamiento de control son los corticoides inhalados (CI) a dosis bajas. En el siguiente escalón se añade un  $\beta$ -agonista de larga duración (LABA) y se aumenta la dosis de CI en el siguiente. Las guías establecen los periodos en que debe mantenerse un nivel de tratamiento antes de bajar, y como deben hacerse las bajadas y subidas pero no determinan explícitamente cual es papel del médico y cual el del paciente a la hora de introducir modificaciones en el tratamiento de fondo.

Basándose en la utilización de distintas combinaciones de LABA + CI como tratamiento de fondo, se han propuesto y explorado tres estrategias de tratamiento en el asma estable:

- Alcanzar el control total de los síntomas con la dosis necesaria de LABA y CI y mantener dicha dosis para mantener el control.
- Ajustar la dosis de LABA y CI a los síntomas del paciente.
- Utilizar marcadores de inflamación para ajustar el tratamiento.

La última propuesta se basa en tres estudios que han valorado la utilización de medidas de hiperrespuesta bronquial (test de metacolina)<sup>10</sup>, de eosinófilos en el esputo<sup>11</sup> o de óxido nítrico en aire exhalado (eNO)<sup>12</sup>. En estos estudios se de-

muestra que cuando se incorporan estas determinaciones que valoran el grado de inflamación además de los síntomas y la función pulmonar, se obtiene mejor control que con las estrategias que recomiendan las guías. En el momento actual ninguna determinación de inflamación se ha incorporado a la práctica clínica habitual por su complejidad o por su excesivo coste. Probablemente en el futuro la medida del eNO forme parte de la rutina de valoración del asma.

### • *Terapia fija para conseguir el control total*

Varios estudios epidemiológicos, realizados con distintas metodologías y en distintas partes del mundo, coinciden en que un alto porcentaje de los asmáticos se encuentra lejos de conseguir los objetivos de buen control que proponen las recomendaciones. Para contestar a la pregunta de si es posible alcanzar el control cumpliendo dichos objetivos se diseñó un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó el porcentaje de enfermos que fueron controlados utilizando sólo un CI (Fluticasona) frente a los que utilizaron una combinación de LABA y CI (Salmeterol + fluticasona)<sup>13</sup>. La dosis de fluticasona fue incrementándose progresivamente hasta alcanzar el mejor control posible o hasta una dosis máxima de 1000 mcg/día. Se dividió a los enfermos en tres grupos:

- Grupo 1: no recibían CI antes de la inclusión
- Grupo 2: recibían una dosis baja de CI
- Grupo 3: recibían una dosis media de CI

Cuando se utilizó la combinación de salmeterol y fluticasona se alcanzó un buen control o un control total en más enfermos y antes en el tiempo que cuando se utilizó sólo la fluticasona, con una dosis menor ésta. El control total (se cumplen todos los objetivos de control de GINA) se alcanzó en un 42% de pacientes del grupo 1, un 32% del grupo 2 y un 19% del grupo 3. Un buen control (el enfermo refiere síntomas menos de dos días o precisa medicación de rescate menos de 4 veces a la semana) se alcanzó en un 71% de enfermos del grupo 1, un 69% del grupo 2 y un 51% del grupo 3. Estos porcentajes están muy por encima de los que se encuentran en la mayoría de los estudios previos.

### • *Tratamiento ajustable en el control del asma*

La combinación en un mismo dispositivo de un LABA y un CI que permita aumentar o disminuir la dosis de ambos componentes puede facilitar el ajuste posológico necesario para que, en cada momento de la evolución, el enfermo reciba la medicación necesaria para controlar los síntomas y la inflamación bronquial inherente. Las características del formoterol y la budesonida permiten este planteamiento.

Algunos trabajos han estudiado la evolución de enfermos asmáticos tratados con una combinación de los dos componen-

tes en un mismo dispositivo en pauta ajustable, que el paciente modifica en función de la evolución con unos criterios clínicos y funcionales prestablecidos: a partir de una dosis de mantenimiento con formoterol-budesonida determinada, el enfermo disminuye la dosis a 1 inh cada 12 horas cuando no tiene síntomas diurnos ni nocturnos durante los siete días previos y necesita medicación de rescate menos de dos veces al día. Cuando el paciente tiene síntomas diurnos o nocturnos durante dos días seguidos, precisa medicación de rescate (terbutalina) mas de tres veces al día o presenta un PEF matutino < 85% del basal, aumenta la dosis a 4 inh dos veces al día.

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, Stallberg et al<sup>14</sup> compararon esta pauta ajustable con una pauta fija de formoterol-budesonida a una dosis que mantiene al enfermo estable durante la preinclusión. La variable primaria de eficacia fue la aparición de una agudización. Los enfermos tratados con la pauta ajustable tuvieron menos agudizaciones que los que llevaban la dosis fija (6,2% y 9,5% respectivamente, número necesario a tratar (NNT): 30;  $p < 0,05$ ), utilizando menos dosis de medicación (2,35 frente a 3,95 inhalaciones al día,  $p < 0,01$ ) y siendo la tolerancia igual en los dos grupos. Este estudio fue replicado por un grupo canadiense<sup>15</sup> que obtuvo una reducción del riesgo relativo de agudización en el grupo tratado con pauta ajustable del 55% (4% de pacientes en este grupo frente a 8,9% del grupo con pauta fija tuvieron alguna agudización durante los 5 meses de seguimiento). También aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación, disminuyó el número de inhalaciones de la combinación y se redujeron los costes económicos. No se encontraron diferencias en los acontecimientos adversos (1% de los enfermos en el grupo de pauta ajustable y 1,4% en el de pauta fija).

También se ha comparado la pauta ajustable de formoterol-budesonida con una pauta fija de la combinación salmeterol-fluticasona en un estudio multicéntrico, aleatorizado con tres brazos: salmeterol-fluticasona 50/250 cada 12 horas en dosis fija, budesonida-formoterol 360/9 cada 12 horas y budesonida-formoterol en dosis ajustable según los criterios expuestos antes<sup>16</sup>. La variable principal fue conseguir una semana con asma bien controlada (SABC), definida como una semana sin despertares nocturnos por asma, sin agudizaciones y sin modificaciones en el tratamiento antiasmático, más dos de los siguientes: baja puntuación de los síntomas y del uso de medicación de rescate y PEF  $\geq 80\%$  del teórico todos los días. La probabilidad de conseguir una SABC fue igual en los dos grupos con pautas fijas. En los enfermos tratados con pauta ajustable fue mayor que en los tratados con budesonida-formoterol (OR: 1,335; IC del 95%: 1,001-1,783;  $p = 0,049$ ) pero igual que los tratados con salmeterol-fluticasona. Además se produjeron menos agudizaciones en el primer grupo: 40% menos que con salmeterol-fluticasona y 32% menos que con budesonida-formoterol. Este trabajo tiene el

inconveniente de que su diseño es abierto. Más recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de un año de duración<sup>17</sup> comparando las dos combinaciones a dosis fija (salmeterol-fluticasona) y ajustable (budesonida-formoterol). En el se observó que los pacientes con dosis fija tuvieron un mayor porcentaje de días libres de síntomas (58,8%) que los de la combinación con dosis ajustable (52,1%;  $p = 0.034$ ) y un 47% menos agudizaciones graves.

#### • *Combinación budesonida-formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate*

La dosis ajustable requiere una buena colaboración por parte del enfermo, que debe valorar síntomas y PEF para modificar el número de inhalaciones diarias. Esto es posible con algunos enfermos que están incluidos en programas de educación y son cumplidores y atentos con su enfermedad. Otros enfermos prefieren el planteamiento clásico de dosis fija con medicación de rescate para los síntomas ocasionales. Ambas estrategias pueden combinarse si se utiliza un dispositivo con una combinación de budesonida y formoterol que se puede prescribir como tratamiento de fondo y como tratamiento de rescate a la vez, sustituyendo a los SABA. Como broncodilatador de rescate, el formoterol es más eficaz, tan seguro y casi tan rápido como la terbutalina o el salbutamol, y añadir simultáneamente budesonida permite aumentar el tratamiento antiinflamatorio en momentos en que la inflamación bronquial es mayor.

El primer trabajo aleatorizado y doble ciego diseñado para valorar la combinación budesonida-formoterol como tratamiento único comparó a un grupo de asmáticos que durante un año recibieron budesonida (320  $\mu\text{g}$  cada 12 horas) como tratamiento de fondo y terbutalina a demanda, con otro grupo que recibió la combinación (320/9  $\mu\text{g}$  cada 12 horas) junto con la misma combinación como medicación de rescate (18). El riesgo de sufrir una agudización grave fue un 39% menor en los enfermos que usaron la combinación como tratamiento único, siendo así el NNT: 5 para evitar una agudización grave al año. También disminuyó en este grupo el número de enfermos que tuvieron que acudir al hospital y los días que fueron tratados con corticoides sistémicos. Los enfermos eran mayoritariamente graves por lo que el estudio puede tener el sesgo de que la mejoría se debiera al hecho de añadir formoterol al tratamiento de mantenimiento, con independencia de cómo se hiciera el tratamiento de rescate.

Para obviar estos inconvenientes se diseñó un estudio doble ciego, aleatorizado con grupos paralelos que incluyó a un gran número de pacientes (2.760) que se dividieron en tres grupos para recibir terbutalina de rescate y budesonida de mantenimiento, terbutalina de rescate más la combinación budesonida-formoterol de mantenimiento o la combinación como tratamiento de mantenimiento y de rescate durante un

año<sup>19</sup>. La variable principal fue el tiempo hasta la primera agudización grave, que se prolongó en los enfermos tratados con la combinación como terapia única ( $p < 0.001$ ). El riesgo de exacerbación en estos pacientes fue un 45-47% menor que con la combinación más terbutalina (OR: 0.55; IC del 95%: 0.44, 0.67) y que con budesonida más terbutalina (OR: 0.53; IC del 95%: 0.43, 0.65). Los enfermos en terapia única también mejoraron la tasa de agudizaciones graves, los síntomas diurnos y nocturnos y la función pulmonar respecto a las otras dos pautas de tratamiento.

Para valorar la eficacia de este tratamiento en una situación más parecida a la vida real, un nuevo trabajo comparó el efecto de la combinación de budesonida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate frente a un grupo control tratado con salmeterol y fluticasona de mantenimiento más salbutamol a demanda<sup>20</sup>. Se incluyeron 2.143 enfermos aleatorizados para las dos ramas, en un régimen abierto que permitía modificar la dosis del tratamiento de mantenimiento tal y como recomiendan las guías en función de la situación clínica. Los enfermos del grupo tratado con budesonida-formoterol de mantenimiento y rescate tardaron más tiempo en sufrir la primera agudización grave (reducción del riesgo del 25%) y se redujo el número total de agudizaciones graves en este grupo, con una dosis de corticoide inhalado similar en ambos grupos.

#### • *Tratamiento con otras combinaciones: beclometasona-formoterol*

Recientemente se ha formulado una nueva presentación extrafina del dipropionato de beclometasona, un corticoide inhalado bien conocido, cuya característica más relevante es su capacidad de alcanzar todos los niveles de la vía aérea, incluidos los bronquiolos más finos. Recientemente se ha desarrollado una nueva tecnología denominada Modulite® (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italia), que emplea el propulsor HFA-134a, con el fin de conseguir una fórmula extrafina de nuevos fármacos y reformular fármacos existentes en un inhalador presurizado con válvula dosificadora<sup>21</sup>. Esta tecnología se ha utilizado para desarrollar la primera combinación fija de beclometasona extrafina y formoterol en una solución de HFA con un inhalador presurizado con válvula dosificadora. Recientemente se ha publicado un estudio que compara el tratamiento con esta combinación con la combinación de budesonida formoterol administrada mediante el sistema Turbuhaler<sup>22</sup>. La dosis de beclometasona en la primera combinación fue de 200 mcg cada 12 horas frente a 400 mcg cada 12 horas de budesonida en la segunda. En ambos casos la dosis de formoterol fue de 12 mcg cada 12 horas. El tiempo de seguimiento fue de 12 semanas. No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros de eficacia valorados (función pulmonar, síntomas, agudizaciones) ni tampoco en los parámetros de seguridad (efectos adversos). Tampoco se encontraron diferencias cuando se

comparó la combinación de beclometasona extrafina (200 mcg cada 12 horas) y formoterol (12 mcg cada 12 horas) con una combinación de fluticasona (250 mcg cada 12 horas) y salmeterol (50 mcg cada 12 horas) en el mismo periodo de 12 semanas<sup>23</sup>, aunque en este caso el inicio de la acción broncodilatadora fue más rápido con la primera combinación gracias al efecto del formoterol. En ambos trabajos la ausencia de inferioridad de la combinación de beclometasona extrafina y salmeterol se obtuvo con una dosis inferior de corticoide inhalado respecto a sus comparadores, budesonida y fluticasona.

Probablemente esta combinación podrá ser utilizada en el futuro también como terapia única de mantenimiento y rescate.

## Implicación del paciente

En los últimos años se han realizado varios estudios destinados a conocer la situación real de los pacientes asmáticos respecto al control de la enfermedad, al tratamiento prescrito y a la forma de utilizar dicho tratamiento.

En el año 2000 se publicó el estudio AIRE<sup>21</sup> que analizó las respuestas a un cuestionario telefónico suministradas por 2.803 pacientes de una muestra poblacional obtenida en 7 países europeos, entre los que se incluye España. La mayoría de los enfermos no tomaban tratamiento de fondo con CI y se trataban sólo con medicación de alivio. El 46% de los pacientes referían síntomas diurnos, el 30% síntomas nocturnos y un buen porcentaje precisaron visitas no programadas (25%), visitas a urgencias (10%) u hospitalizaciones por agudización asmática (7%) en el año previo. Un hallazgo importante es que la percepción de control por parte del enfermo no se correlaciona con el nivel de gravedad indicado por los síntomas que refiere: un 50% de los asmáticos que refieren síntomas persistentes graves consideran, sin embargo, que su asma está bien controlada. Estos hallazgos se han confirmado en investigaciones posteriores realizadas en otras partes del mundo<sup>22</sup>.

Como un alto porcentaje de los enfermos incluidos en estos estudios no toman tratamiento de fondo, se diseñó un trabajo para valorar las actitudes y acciones en pacientes asmáticos que están con tratamiento de mantenimiento habitual, el estudio INSPIRE<sup>23</sup>. Médicos de Atención Primaria y especialistas de 11 países de Europa, América del Norte y Australia seleccionaron a los enfermos asmáticos en tratamiento con CI con o sin LABA asociados para participar en una entrevista telefónica realizada mediante un cuestionario estructurado que incluyó una versión de 6 ítems del Asthma Control Questionnaire (ACQ) con el que se clasificó el grado de control del asma. Un 28% de los enfermos tenían su asma bien controlada. El 21% parcialmente controlada y el 51% mal controlada según este cuestionario. Una gran ma-



yoría de los pacientes (89%) presentaron periodos de deterioro de los síntomas durante el año previo y la percepción de los enfermos sobre el grado de control no coincidió con los hallazgos de ACQ: el 55% de los pacientes con asma mal controlada según la puntuación del ACQ percibió su control como "relativamente bueno" durante la semana anterior y este porcentaje se elevó al 87% en los pacientes con asma no mal controlada según el ACQ. Muchos pacientes (68%) declararon que podían reconocer síntomas de deterioro varios días (media: 5,1 días) antes del pico máximo de síntomas. La respuesta inicial ante tales síntomas de aviso fue aumentar la dosis de  $\beta$ -agonistas de acción corta mientras que los CI sólo se aumentaban cuando los síntomas estaban bien establecidos.

Casi el 70% de los asmáticos en este estudio estaban de acuerdo en ajustar su medicación de mantenimiento con CI solo o en combinación en función de los cambios del asma y casi todos afirmaron que ante un empeoramiento quieren un tratamiento que aporte alivio inmediato.

Como se ha expuesto, el paciente expresa en general un claro deseo de información sobre su enfermedad, y prefiere dejar al médico las decisiones sobre su tratamiento, en particular cuando el asma es grave. Diversos estudios demuestran que la educación puede capacitar al paciente para tratar su enfermedad, alcanzar su control y manejar situaciones de comienzo de exacerbación. Además, aumenta su adhesión y responsabilidad sobre su tratamiento. Actualmente se dispone de datos sólidos sobre tres estrategias de tratamiento: la denominada terapia fija hasta conseguir el control, la ajustable a las fluctuaciones de la enfermedad y la que se apoya en el uso de marcadores biológicos para determinar las necesidades de medicación. Las tres han demostrado su eficacia, tienen cada una sus ventajas e inconvenientes y requieren el entendimiento y la colaboración del paciente en diferentes grados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
2. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
3. Ignacio-García JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:353-9.
4. López-Viña A, del Castillo-Arévalo E. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. *Respir Med.* 2000; 94:760-6.
5. Gibson PG, Talbot PI, Toneguzzi RC, and the Population Medicine Group 91C. The knowledge, attitude and self-efficacy asthma questionnaire. *Chest* 1993; 104:1144-8
6. Perpiñá M, Sobradillo V, Castillo J, et al. Búsqueda de información y toma de decisiones en pacientes asmáticos. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:435-9
7. Perpiñá M, Sobradillo V, Castillo J et al. Consistencia interna y validez de contenido del a versión española del Asthma Autonomy Questionnaire. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:90-4
8. Perpiñá M, Belloch A, Ayllón E, de Diego A. Desarrollo de un nuevo instrumento para evaluar el deseo de información y la toma de decisiones de los pacientes con asma. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:563-8
9. Perpiñá M. Estrategias educativas en Asma. En Viejo Bañuelos JL ed. Actualización terapéutica. 29 Simposio de Neumología. 2003. Burgos.
10. Sont JK, Willems LNA, Bell EH et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-1051.
11. Green RH, Brightling CE, Mckenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophils counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721.
12. Smith MB, Cowan JO, Brassett KP et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Eng J Med* 2005; 352:2163-2173.
13. 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 15;170:836-44.
14. Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract.* 2003; 57:656-661.
15. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JS; Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J.* 2003;10:427-434.
16. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:225-240.
17. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther.* 2005;27:393-406.

18. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C. 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; 20:1403-1418.
19. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-136.
20. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boulet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?. *Eur Respir J* 2005; 26:819-828
21. Bousquet J. Introduction. Modulite: simplifying the changeover. *Respir Med* 2002; 96: Suppl. D, S1-S2.
22. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J.* 2007; 29:682-689.
23. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy.* 2007; 62:1182-1188.
24. 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, 16:802-807.
25. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST: Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:40-47.
26. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6(13).