

LA PRUEBA BRONCODILATADORA POSITIVA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE BASE COMO PREDICTOR DE EXACERBACIÓN EN ADULTOS ASMÁTICOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

THE BRONCHODILATOR TEST TO ANTICIPATE ASTHMA EXACERBATIONS IN
IN ASTHMATIC ADULTS: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW

Moisés Déniz Santana¹, Carlos Fonseca Martinez², David Diaz Pérez³,
M. Carmen Sánchez Fernández⁴

1 Hospital Universitari Dexeus. Barcelona.

2 Hospital de Mataró. Barcelona.

3 Servicio Canario de Salud. Canarias.

4 Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Déniz Santana, M., Fonseca Martinez, C., Diaz Pérez, D., & Sánchez Fernández, M. (2024). La prueba broncodilatadora positiva en pacientes con tratamiento de base como predictor de exacerbación en adultos asmáticos: una revisión de la literatura. *Revista Ene De Enfermería*, 18(2). Consultado de <http://www.ene-enfermeria.org/ojs/index.php/ENE/article/view/3540>

RECIBIDO: Enero 2024

ACEPTADO: Junio 2024

Resumen

Objetivo: Evaluar de manera rigurosa la capacidad predictiva de la prueba broncodilatadora en anticipar las agudizaciones del asma.

Metodología: Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura utilizando diversas fuentes de datos, incluyendo Medline Biblioteca virtual de salud (BVS), Cochrane, CercaBib (Universidad de Barcelona) y Scielo, publicada en inglés y español. La búsqueda se llevó a cabo entre diciembre 2022 y enero 2023. Se emplearon los siguientes descriptores: "asma," "agudización de síntomas", "biomarcadores", combinando estos términos mediante operadores booleanos AND, OR y NOT.

Resultados: Un total de 284 publicaciones cumplieron con los criterios de búsqueda definidos en las diferentes bases de datos seleccionadas, pero únicamente 5 fueron elegidas para formar parte de la fase final de la revisión. 4 de ellas indicaron posible relación directa entre mayor reversibilidad de la prueba broncodilatadora y padecer más exacerbaciones. Sólo uno de ellos señaló que esta relación es inversa.

Conclusiones: No se encontraron un número suficiente de referencias bibliográficas para poder responder de manera categórica al objetivo planteado. Creemos que sería interesante estudiar

la prueba broncodilatadora por su potencial para identificar a los pacientes en riesgo de exacerbaciones, lo que podría tener un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, los costos económicos asociados, las hospitalizaciones y la calidad de vida de los pacientes. Además, facilitaría una gestión más eficaz del tiempo por parte del personal de enfermería al priorizar el cuidado y seguimiento de estos pacientes.

Palabras claves: Asma; exacerbaciones; biomarcadores; espirometría con broncodilatación; prueba broncodilatadora; asma grave no controlada;

Abstract

Objective: to assess rigorously the predictive capacity of the bronchodilator test to anticipate asthma exacerbations.

Methodology: We conducted a comprehensive literature review using a variety of data sources, including various data sources, including Medline Biblioteca virtual de salud (BVS), Cochrane, CercaBib (Universidad de Barcelona) y Scielo, published in English and Spanish between January 2017 and October 2022. We used descriptors such as "asthma," "symptom exacerbation," "asthma prone to exacerbations," "biomarkers," "bronchodilator response," and "bronchodilator reversibility," combining these terms using boolean AND, OR and NOT operators.

Results: A total of 284 publications matched the search criteria established in the different databases selected, but only five were chosen to be part of the final phase of the review. Four of them suggested a possible direct relationship between greater reversibility of the bronchodilator test and suffering from more exacerbations. Only one of them showed that this relationship is inverse.

Conclusions: We did not find a sufficient number of bibliographic references to be able to respond categorically to the objective established. We believe that it would be interesting to study the bronchodilator test for its potential to identify patients at risk of suffering from exacerbations, which could have a significant impact on the morbimortality of the disease, economic associated costs, hospitalizations and quality of life of patients. In addition, if the test was confirmed to predict asthma exacerbations on specific patients, it would be easier for the nursing staff to manage time more effectively, because they would be able to prioritise the care and follow-up of these patients.

Key words: Asthma; exacerbations; biomarkers; spirometry with bronchodilation; bronchodilator test; severe uncontrolled asthma;

INTRODUCCIÓN

El asma es una entidad heterogénea, crónica e inflamatoria (1,2) que supone un elevado impacto para el sistema sanitario (3,4,5). La prevalencia en adultos en Europa es del 8% (6), siendo en España del 4%, según datos del Sistema Nacional de Salud (7).

Esta enfermedad es clasificada en función de la frecuencia (intermitente o persistente), gravedad (leve, moderada o grave) y el grado de control de la misma (controlada o no controlada) (1,2). El asma grave no controlada (AGNC) es la manifestación más severa de la enfermedad (1,2). Los pacientes con este tipo de asma tienen peor función pulmonar, mayor riesgo de exacerbaciones (2), síntomas más frecuentes, peor calidad de vida y precisan más atención médica que aquellos que no padecen asma grave o que la tienen controlada (4).

El asma genera un elevado impacto económico en la sociedad (8), siendo el mal control de la enfermedad el aspecto al que se destina el 70% del gasto total (9). Los costes asociados al AGNC son tres veces mayor que en los casos que sí se tienen datos clínicos de su control (10). Un estudio publicado en 2019 concluye que el gasto anual medio por paciente de asma grave fue de 8554€ (3).

En la historia natural de la enfermedad podemos encontrar cuadros de empeoramiento caracterizados por un agravamiento de los síntomas, denominados exacerbaciones. Ocurren independientemente de la gravedad de la enfermedad y ponen en riesgo la vida del paciente por ser acontecimientos con potencial mortalidad (1,2) -el asma causó mil muertes de adultos al año en España en el periodo 2017-2021(11).

Las exacerbaciones aumentan las complicaciones en el embarazo, implican un deterioro de la calidad de vida y generan una carga para la sociedad (2). Provocan también un mayor uso de la atención sanitaria y una carga económica relevante para los sistemas de salud. El coste medio de las exacerbaciones de asma grave está en 758€ por episodio y paciente (3,12).

A pesar de estar recogidos en guías de referencia (1,2,13), los factores predisponentes de exacerbación no terminan de ser marcadores exactos, concretos o globales de estos eventos adversos. Por ejemplo, tanto la elevación de eosinófilos en esputo o en sangre como la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), son útiles sólo en aquellos casos que cursa el asma con inflamación de tipo 2 (1,2). Un paciente que tiene la enfermedad bajo control no está exento de sufrir estas agudizacio-

nes, porque las personas con síntomas leves de asma o con un buen control de los síntomas intercrisis de la enfermedad, pueden padecer exacerbaciones frecuentes, graves o incluso mortales (1,2,13)

Esta situación, en la que los factores de riesgo sirven de pronóstico para las exacerbaciones, pero no de manera generalizada, incita a plantear la búsqueda de un indicador que pueda ser más preciso. Llegados a este punto, ¿por qué no reorientar de nuevo la atención hacia la espirometría con prueba broncodilatadora? Este procedimiento, que es necesario para la confirmación del diagnóstico del asma (1,2,13), ¿puede ser capaz de pronosticar las exacerbaciones de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados y con tratamiento instaurado?

La espirometría con broncodilatación posee unas características que la hacen más atractiva en comparación con otros factores de riesgo de exacerbación. No sólo porque sus resultados son objetivos y están claramente estandarizados (1,2,14), sino que además la espirometría es en sí misma la prueba de función pulmonar más común (14). Este procedimiento se realiza en servicios de neumología o laboratorios de función pulmonar y en atención primaria – 97.5% de

implantación en Cataluña en 2013- (15,16).

Por tanto, el objetivo de esta revisión narrativa es conocer la capacidad de la prueba broncodilatadora como predictora de las exacerbaciones del asma en adultos con tratamiento de mantenimiento.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica tipo narrativa con el objetivo de conocer la capacidad de la prueba broncodilatadora como predictora de las exacerbaciones del asma en adultos con tratamiento inhalado de mantenimiento, llevada a cabo entre: diciembre 2022 a enero 2023.

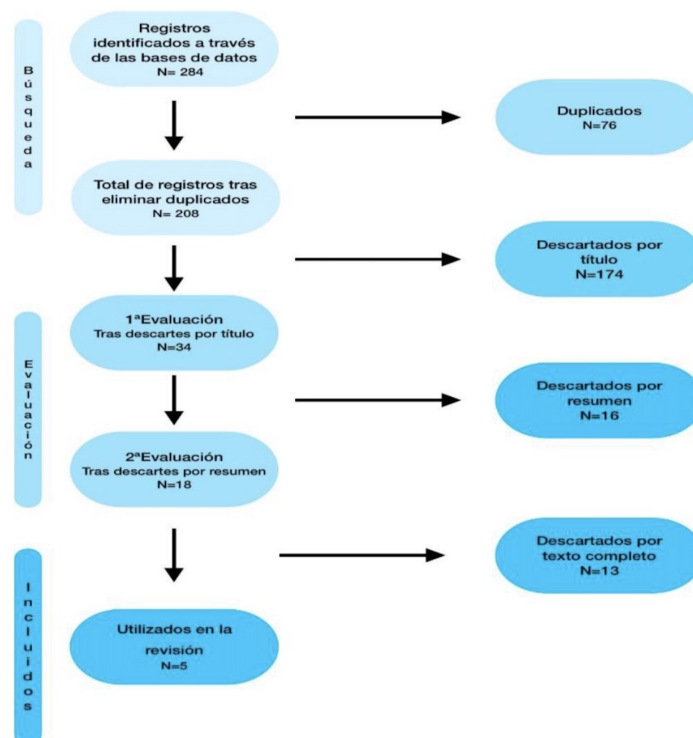
La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos o palabras clave: “asthma”, “symptom flare up”, “exacerbation” y “COPD” combinando dichos términos utilizando los operadores booleanos AND, OR y NOT. (La pala-

bra clave “child” se utilizó con el operador booleano NOT para excluir los artículos que incluían sujetos a estudio menores de 18 años). Se utilizaron diferentes filtros de búsqueda: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayo clínico aleatorizado, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, limitando los resultados a publicaciones en inglés y español entre los años 2017 a 2022 y a texto completo gratis.

La búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline, Biblioteca virtual de salud (BVS), Cochrane, CercaBib. (Universidad de Barcelona) y Scielo.

Dentro de los criterios de inclusión todos los artículos tienen como sujeto pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados de asma y como criterios de exclusión enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma combinada con EPOC.

Imagen 1. Flujograma de búsqueda bibliográfica. Elaboración propia



RESULTADOS

En una primera fase se obtuvieron un total de 284 artículos. Tras eliminar duplicidades (76) quedaron 208. De éstos un total de 174 artículos fueron a su vez eliminados mediante revisión del título, ya que no tenían relación con el objeto de estudio. Del nuevo total, 34 artículos, y tras una segunda evaluación por pares de los resúmenes se descartaron 16, porque tampoco tenían relación con el objeto y/o sujetos de estudio. Tras una tercera evaluación se eliminaron

otros 13 artículos después de realizar una lectura del texto completo, también realizada por pares. Finalmente, sólo 5 artículos pudieron ser utilizados para la revisión.

En línea con el objetivo de investigación, Busse et al. (17) analizó los resultados de un estudio que investigó el impacto de la terapia biológica con omalizumab para reducir exacerbaciones en asma grave. Encontró que la principal característica diferenciadora que identificó los riesgos de exacerbación, fue una prueba broncodilatadora con reversibili-

dad alta (aumento del FEV1 +12% y 200 ml con respecto al basal). Ante esto, el autor expone que, si el atrapamiento de aire es un factor de riesgo de exacerbaciones y que, si la reversión de este atrapamiento reduce los riesgos de exacerbación y mejora la limitación del flujo, se tendría al menos que considerar la medición de esta reversión como un predictor de estos episodios. Tras estos hallazgos y reflexiones, Busse et al. (17) propone comprender el vínculo entre la reversibilidad de la obstrucción del flujo de aire y la susceptibilidad de las exacerbaciones.

La investigación realizada por De León et al (18) mostró resultados similares, la cual valoraba la capacidad de Omalizumab para reducir exacerbaciones del asma. Aquellas personas en las que su FEV1 aumentaba menos del 12% tras la administración de broncodilatador, tenían menos exacerbaciones que en las que aumentaba más de un 20%. Similares conclusiones se alcanzaron al investigar una cohorte de adultos afroamericanos asmáticos: los pacientes que ex-

perimentaron exacerbaciones mostraron una respuesta broncodilatadora superior en comparación con aquellos que no experimentaron exacerbaciones. El valor del FEV1 de los pacientes que presentaron exacerbaciones aumentó en un 9%, mientras que en los no exacerbadores solo aumentó en un 6% (19). Tras la evaluación realizada por Delinger et al. (20), también llegó a la conclusión de que una mayor respuesta broncodilatadora estaba relacionada con una mayor frecuencia de exacerbaciones.

Todos los estudios consultados coincidieron en que la mayor respuesta broncodilatadora estaba asociada a una mayor propensión a las exacerbaciones, con excepción de uno de los artículos evaluados (21). Este estudio en particular argumentó que una prueba broncodilatadora negativa o la presencia de valores bajos de reversibilidad (cambios menores al 12% y 200 ml del FEV1 basal o menores al 8% del valor previsto) se relacionan con la falta de respuesta al tratamiento y, por tanto, con una mayor predisposición a sufrir exacerbaciones.

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión.

Autor	Nombre del artículo	Objetivo/hipótesis	Número de participantes	Resultado obtenido
Busse et al (17)	Bronchodilator responsiveness: an underappreciated biomarker for asthma exacerbation	Analizar los datos del ensayo clínico EXTRA para evaluar si la respuesta broncodilatadora y los indicadores espirométricos de obstrucción fija del flujo aéreo tienen valor para predecir futuras exacerbaciones del asma en pacientes con enfermedad moderada, grave y mal controlada	850	Prueba broncodilatadora con reversibilidad alta principal característica identificadora de exacerbación
De Leon et al (18)	Omalizumab treatment reduced asthma exacerbations regardless of airway bronchodilator reversibility	Investigar las tasas de exacerbación en tres subgrupos de reversibilidad basal de pacientes adultos con asma después de la terapia con Omalizumab	801	Aumento del 20% o más del FEV1 en prueba broncodilatadora es igual a más exacerbaciones
Grossman et al (19)	Susceptibility to exacerbations in black adults with asthma	Probar la hipótesis de que un fenotipo de adulto negro asmático es propenso a la exacerbación independientemente del control clínico de la enfermedad	536	Aumento del 9% o más del FEV1 en prueba broncodilatadora es igual a más exacerbaciones
Delinger et al (20)	Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations	Describir los factores clínicos, fisiológicos, inflamatorios y comorbilidades asociados a asma propenso a exacerbaciones	709	Mayor respuesta broncodilatadora se relaciona con más frecuencia de exacerbaciones
Liu et al (21)	Reduced bronchodilator reversibility correlates with non-type 2 high asthma and future exacerbations: a prospective cohort study	Explorar características de los fenotipos broncodilatadores altos/bajos y sus asociaciones con las exacerbaciones del asma	456	Valores bajos de reversibilidad en la prueba broncodilatadora se traduce en más exacerbaciones

Además, el desarrollo y utilización de tecnologías de la información y las comunicaciones que contribuyen a facilitar la continuidad asistencial (receta electrónica, sistemas de alerta de pacientes cuando son dados de alta, mismo acceso a historia clínica electrónica desde los diferentes niveles asistenciales, telemedicina...) permiten a la EFYC desarrollar la gestión de casos desde AP.

DISCUSIÓN

La marcada ausencia de literatura pertinente en relación al objetivo de investigación establecido, implica que cualquier evaluación o conclusión derivada de los resultados obtenidos, esté fundamentada sobre una base insuficiente y poco sólida.

Aunque esta revisión narrativa aporta información relevante, también es cierto que algunos de estos estudios carecen de calidad metodológica (17,18). Una de las investigaciones sólo escogió en su estudio a individuos que tenían el FEV1 inferior al 80%, lo que significa que

en este caso se valoró la capacidad predictora de la prueba broncodilatadora sólo en aquellas personas que ya tenían obstrucción crónica al flujo aéreo (17). Cuando las exacerbaciones aparecen independientemente al grado de obstrucción o gravedad de la enfermedad (1,2).

En otro de los estudios, la limitación en la validez externa de los resultados viene dada porque la población de muestra fueron sólo adultos afroamericanos (19). Además, en ninguna de ellas se especifica si la prueba broncodilatadora se realizó con el paciente medicado con su tratamiento de mantenimiento, ni el tiempo que se esperó para hacer las maniobras post-broncodilatación (17,18,21).

Como limitaciones destacables en esta revisión de la literatura se encuentran: la falta de investigaciones, el acceso se limitó a artículos de acceso libre y las limitaciones propias de haber realizado una revisión narrativa, pues no se ha hecho un análisis cuantitativo de los resultados, no se utilizó ninguna herramienta para evaluar la calidad de los artículos recabados.

CONCLUSIÓN

Existen biomarcadores aceptados como predictores de exacerbaciones del asma, pero no son precisos, globales

-entendiendo por globalidad que sean aplicables para prevenir estos episodios en los distintos tipos de asma- y accesibles. Hallar un indicador que cumpliera estos criterios ayudaría a reducir el impacto socioeconómico del asma, liberar carga asistencial del sistema sanitario y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Desde nuestra perspectiva, sería un buen punto de partida de investigación centrarse en la capacidad predictora de exacerbaciones de la prueba broncodilatadora. Por sus características innatas: objetividad (el resultado es un dato objetivo cuantitativo que ayudará a estratificar el riesgo), estandarización, accesibilidad y disponibilidad (se puede realizar en el momento que se necesite o cuando el paciente acuda a realizar sus controles habituales).

La carencia de referencias bibliográficas, relacionadas con la interpretación de la reversibilidad de la obstrucción en pacientes que se encuentran bajo tratamiento para el asma, y la baja calidad metodológica de algunas de ellas, son razones que nos llevan a proponer el estudio de este fenómeno, pues se comporta como una limitación en cuanto a la comprensión de su utilidad y de los resultados obtenidos en esta revisión.

La detección temprana de exacerbaciones puede evitar las manifesta-

ciones más graves de la enfermedad, prevenir hospitalizaciones, reducir la morbilidad asociada al asma y el uso de medicación de rescate y corticoides, disminuyendo así los efectos adversos y el impacto económico en el sistema de salud. La prueba broncodilatadora ofrece un valor medible, cuantificable y objetivo que puede alertar sobre el riesgo de exacerbación incluso cuando otros parámetros que se valoran en el seguimiento de la enfermedad, como podrían ser los cuestionarios de control del asma, parecen indicar que la enfermedad está controlada y sin embargo el paciente puede presentar una exacerbación.

De establecerse como prueba predictora de exacerbaciones, el personal de enfermería tendría la posibilidad de realizar un seguimiento más estrecho en el paciente e incluso iniciar una respuesta multidisciplinar adecuada en coordinación con el equipo de atención primaria, así como de realizar una mejor gestión de su agenda priorizando su tiempo en el cuidado y seguimiento de los pacientes con mayor riesgo de exacerbaciones.

Esta prueba broncodilatadora positiva en personas asmáticas ya está contemplada como indicador cuando se mide a nivel basal, pero no hay constancia clara del significado que adquiere

una broncodilatación positiva en las personas que están tomando tratamiento de mantenimiento para el asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Disponible en: www.ginaasthma.org
2. Sociedad Española de neumología y cirugía torácica. Gema 5.3 Guía Española para el manejo del asma [Internet]. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2022 [consultado el 15 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1812>
3. Quirce S, Melero C, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma exacerbations in Spain: multicentre observational study. *J Asthma* [Internet]. 17 de octubre de 2019 [consultado el 17 de diciembre de 2022];1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1674330>
4. Czira A, Turner M, Martin A, Hinds D, Birch H, Gardiner F, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med* [Internet]. Enero de 2022 [consultado el 17 de diciembre de 2022]; 191:106670. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106670>
5. Vellopoulou K, Bakakos P, Loukides S, Maniadas N, Kourlaba G. The economic burden of asthma in greece: a cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 17 de abril de 2019 [consultado el 17 de diciembre de 2022];17(5):629-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00469-4>
6. Eurostats statistics explained [Internet]. Luxemburgo: European Commission. Eurostats Respiratory diseases Statistics. Septiembre de 2022 [citado 5 de febrero de 2023]; [sobre 2 pantallas]. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics
7. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Indicadores clave del sistema nacional de salud; [consultado el 12 de noviembre de 2022]; [sobre 3 pantallas]. Disponible en: <http://inclasns.msssi.es/main.html?permalink=832e6b25512729f70a06256a054ffe0e>
8. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. Costes socioeconómicos del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. Marzo de 2017 [consultado 19 de noviembre de 2022]; 91: e1-e15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/170/17049838024/html/>
9. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol* [Internet]. Octubre de 2009 [consultado el 27 de noviembre de 2022];45(10):481-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2009.04.006>
10. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 16 de agosto de 2018 [consultado el 27 de noviembre de 2022];34(12):2075-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>
11. INE- Instituto nacional de estadística [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de estadística. INE: Defunciones según la causa de muerte; [consultado el 26 de noviembre de 2022]; [sobre 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-tabla 69>
12. Sicras-Mainar A, Capel M, Navarro-Artieda R, Nuevo J, Orellana M, Resler G. Real-life retrospective observational study to determine the prevalence and economic burden of severe asthma in Spain. *J Med Econ* [Internet]. 6 de febrero de 2020 [consultado el 17 de diciembre de 2022];23(5):492-500. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1719118>
13. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch* [Internet]. Julio de 2022 [consultado el 8 de diciembre de 2022];100192. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100192>
14. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of spirometry 2019 update. an official american thoracic society and european respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 de octubre de 2019 [consultado el 15 de enero de 2023];200(8): e70-e88. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590s>
15. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol* [Internet]. Septiembre de 2013 [consultado el 15 de enero de 2023];49(9):388-401. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.04.001>
16. Llauger MA, Rosas A, Burgos F, Torrente E, Tresserras R, Escarabill J. Accesibilidad y utilización de la espirometría en los centros de atención primaria de Cataluña. *Atención Primaria* [Internet]. Junio de 2014 [consultado el 15 de enero de 2023];46(6):298-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.012>
17. Busse WW, Panettieri RA, Corren J. Bronchodilator responsiveness: an underappreciated biomarker for asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Enero de 2022 [consultado el

- 18 de diciembre de 70 2022]; 10(1):229-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.055>
18. DeLeon S, Barsanti F, Holweg C. T. J, Yoo B, Creasy B, Wechsler M E. Omalizumab treatment reduces asthma exacerbations regardless of airway bronchodilator reversibility. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet] . Agosto de 2022. [Consultado el 18 de Diciembre de 2022] ,10(8):2181-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.029>
19. Grossman NL, Doros GD, Fandino N, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Wechsler ME, et al. Susceptibility to exacerbations in Black adults with asthma. *J Asthma* [Internet]. 4 de octubre de 2018 [consultado el 10 de diciembre de 2022];56(7):704-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1486855>
20. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. Febrero de 2017 [consultado el 10 de diciembre de 2022];195(3):302-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419oc>
21. Liu L, Zhang X, Zhang L, Liu Y, Zhang HP, Zhao SZ, et al. Reduced bronchodilator reversibility correlates with non-type 2 high asthma and future exacerbations: a prospective cohort study. *Respir Med* [Internet]. Junio de 2022 [consultado el 10 de diciembre de 2022];106924. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.10692>